

201231045A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 伸一

平成25年(2013年)3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(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24年度 総括・分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(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24年度 総括・分担研究報告書

【お詫びと訂正】  
下記の通り、訂正がございます。  
訂正箇所  
熊本大学大学院皮膚科学(皮膚病態治療再建学)  
↓  
熊本大学大学院皮膚病態治療再建学

ご迷惑おかけ致しますがどうぞ宜しくお願い致します。

研究代表者 佐藤 伸一

平成25年(2013年)3月

## 【目 次】

### 班員名簿

#### I. 総括研究報告

- 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発…………… 1  
研究代表者 佐藤伸一（東京大学医学部附属病院皮膚科）

#### II. 分担研究報告

1. 全身性強皮症早期診断基準案について…………… 7  
研究分担者 浅野善英（東京大学医学部附属病院皮膚科）  
石川 治, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 桑名正隆, 後藤大輔  
高橋裕樹, 波多野将, 藤本 学, 山本俊幸  
研究協力者 竹原和彦  
研究代表者 佐藤伸一
2. 本邦の強皮症早期重症例の経過に関する多施設共同研究  
—血清中の接着分子濃度の予後の指標としての評価—…………… 15  
研究協力者 長谷川稔（金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学）  
研究分担者 浅野善英, 石川 治, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 桑名正隆  
後藤大輔, 高橋裕樹, 藤本 学  
研究協力者 小川文秀, 田中住明  
協力者 竹原和彦  
研究代表者 佐藤伸一
3. 全身性強皮症疑い例の自然経過に関する検討…………… 23  
研究分担者 高橋裕樹（札幌医科大学医学部第一内科臨床免疫学）  
協力者 山本元久, 鈴木知佐子
4. 全身性強皮症の爪郭部キャピラリースコープ所見…………… 27  
研究協力者 麦井直樹（金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部）  
長谷川稔  
研究分担者 藤本 学  
協力者 大畠幸恵, 濱口儒人, 松下貴史, 八幡徹太郎, 堀江 翔, 竹原和彦
5. 全身性強皮症における Endo-PAT を用いた血管内皮機能評価の意義…………… 33  
研究分担者 浅野善英（東京大学医学部附属病院皮膚科）  
波多野将  
協力者 青笹尚彦, 高桑康太, 高橋岳浩, 遠山哲夫, 住田隼一, 八尾厚史  
絹川弘一郎, 牧 尚孝, 稲葉俊郎, 村岡洋典, 皆月 隼  
研究代表者 佐藤伸一
6. 全身性強皮症の肺高血圧症スクリーニングにおける肺機能検査と  
BNP の有用性の検討…………… 38  
研究分担者 桑名正隆（慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学）  
協力者 安岡秀剛, 白井悠一郎

7. 強皮症に対する ASV (adaptive servo-ventilation) 療法の急性期における  
血行動態変化の検討…………… 44  
研究分担者 波多野将 (東京大学医学部附属病院循環器内科)  
浅野善英  
協力者 稲葉俊郎, 牧 尚孝, 村岡洋典, 皆月 準, 今村輝彦, 志賀太郎, 八尾厚史  
絹川弘一郎, 小室一成, 住田隼一, 高橋岳浩, 遠山哲夫, 市村洋平  
谷口隆志, 玉城善史郎  
研究代表者 佐藤伸一
8. BLM 誘発強皮症モデルマウスの線維化と免疫異常の病態における転写因子 Fli1 の  
役割についての検討…………… 53  
研究分担者 浅野善英 (東京大学医学部附属病院皮膚科)  
協力者 谷口隆志, 市村洋平, 高橋岳浩, 遠山哲夫, 野田真史, 青笹尚彦, 赤股 要  
研究代表者 佐藤伸一
9. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの線維化および免疫異常における  
Toll 様受容体 4 の役割についての検討…………… 62  
研究分担者 浅野善英 (東京大学医学部附属病院皮膚科)  
協力者 高橋岳浩, 赤股 要, 谷口隆志, 野田真史, 市村洋平, 遠山哲夫  
研究代表者 佐藤伸一
10. ブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルマウスにおけるリゾホスファチジン酸阻害薬の  
効果についての検討…………… 70  
研究分担者 山本俊幸 (福島県立医科大学医学部皮膚科)  
協力者 大橋威信
11. マウス sclerodermatous chronic graft-versus-host disease モデルにおける FTY720 の  
治療効果についての検討…………… 75  
研究分担者 藤本学 (金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学)  
研究協力者 長谷川稔  
研究者 Le Huu Doan, 松下貴史, 濱口儒人, 竹原和彦  
研究代表者 佐藤伸一
12. 全身性強皮症 (SSc) 皮膚における精巢抗原 PHET の異所性発現と自己抗体産生の  
関連…………… 79  
研究分担者 桑名正隆 (慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学)  
協力者 安岡秀剛
13. 間質性肺炎合併全身性強皮症患者における CD161 陽性 V $\delta$ 1 陽性  $\gamma\delta$ T 細胞の解析………… 84  
研究分担者 後藤大輔 (筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー)  
協力者 瀬川誠司, 堀越正信, 松本 功, 住田孝之
14. 強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの関与…………… 93  
研究分担者 石川 治 (群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学)  
協力者 上原顕仁, 山田和哉, 内山明彦, 荻野幸子, 茂木精一郎  
研究代表者 佐藤伸一

15. シルデナフィルの抗線維化作用に関する研究…………… 99  
 研究分担者 川口鎮司（東京女子医科大学リウマチ科・膠原病学）  
 協力者 樋口智昭，大田ゆう子
16. 全身性強皮症の病変部皮膚における Cathepsin V の発現異常とその意義…………… 104  
 研究分担者 浅野善英（東京大学医学部附属病院皮膚科）  
 協力者 野田真史，赤股 要，谷口隆志，高橋岳浩，遠山哲夫，市村洋平  
 青笹尚彦，住田隼一，築場広一，栗野嘉弘  
 研究代表者 佐藤伸一
17. 強皮症患者における血清 tenascin-C 濃度の意義…………… 111  
 研究分担者 尹 浩信（熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学））  
 協力者 井上久仁子，神人正寿
18. 全身性強皮症における FGF19 subfamily 測定に意義に関する検討…………… 115  
 研究分担者 遠藤平仁（東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病分野）  
 協力者 楠 芳恵，川合眞一
19. 日本人全身性強皮症患者における IL-12RB2 遺伝子多型の検討…………… 119  
 研究分担者 川口鎮司（東京女子医科大学リウマチ科・膠原病学）  
 協力者 大田ゆう子，高木香恵
20. 全身性強皮症と *NLRP3* 遺伝子多型の関連研究…………… 124  
 研究協力者 土屋尚之（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学）  
 長谷川稔  
 研究分担者 藤本 学，川口鎮司  
 協力者 青木真志，川崎 綾，古川 宏，當間重人，住田孝之，竹原和彦  
 研究代表者 佐藤伸一
21. 抗セントリオール抗体陽性全身性強皮症の臨床的特徴についての検討…………… 128  
 研究分担者 藤本 学（金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学）  
 協力者 濱口儒人，竹原和彦  
 研究協力者 長谷川稔  
 研究代表者 佐藤伸一
22. 全身性強皮症の発症年齢による臨床、血清学的特徴の検討…………… 133  
 研究協力者 長谷川稔（金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学）  
 研究分担者 藤本 学  
 協力者 榎戸友里，松下貴史，濱口儒人，竹原和彦
23. 血管内皮反応測定装置（Endo-PAT）による、末梢血管に対する肺血管拡張薬の  
 効果の検証…………… 138  
 研究分担者 波多野将（東京大学医学部附属病院循環器内科）  
 浅野善英  
 協力者 村岡洋典，皆月 隼，牧 尚孝，稲葉俊郎，八尾厚史，絹川弘一郎

	平田恭信, 小室一成, 高桑康太, 高橋岳浩, 遠山哲夫, 青笹尚彦, 住田隼一, 川嶋智彦	
研究代表者	佐藤伸一	
24.	強皮症の肺循環血行動態と酸素への反応性に関する考察……………	143
研究分担者	波多野将 (東京大学医学部附属病院循環器内科) 浅野善英	
協力者	牧 尚孝, 皆月 隼, 村岡洋典, 今村輝彦, 稲葉俊郎, 志賀太郎 八尾厚史, 絹川弘一郎, 小室一成, 青笹尚彦, 住田隼一	
研究代表者	佐藤伸一	
25.	全身性強皮症に合併した肺動脈性肺高血圧症の長期予後の検討……………	152
研究協力者	田中住明 (北里大学医学部膠原病・リウマチ)	
協力者	和田達彦, 廣畑俊成	
26.	全身性強皮症のレイノー現象に対する塩酸サルボグレートの効果の検討……………	156
研究分担者	尹 浩信 (熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学))	
協力者	牧野貴充, 神人正寿, 梶原 一亨, 牧野雄成, 井上久仁子	
27.	全身性強皮症における腎障害の推移と要因に関する検討……………	161
研究分担者	遠藤平仁 (東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病分野)	
協力者	楠 芳恵, 長場 秀, 川合眞一	
28.	全身性強皮症の難治性胃食道逆流症に対する新規プロトンポンプ阻害剤の効果……………	166
研究分担者	石川 治 (群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学)	
協力者	服部友保, 永井弥生	
研究代表者	佐藤伸一	
29.	皮膚潰瘍に対して VAC 療法が奏功した全身性強皮症の 2 例……………	170
研究分担者	尹 浩信 (熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学))	
協力者	梶原一亨, 神人正寿, 牧野貴充	
30.	トシリズマブが著明な皮膚硬化に対して有効であった抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性全身性強皮症……………	173
研究協力者	小寺雅也 (社会保険中京病院皮膚科)	
協力者	臼田俊和, 稲葉由季, 菅原京子, 伊藤有美, 大城宏治	
31.	エクソーム解析による全身性強皮症原因変異の網羅的探索……………	177
研究分担者	猪子英俊 (東海大学医学部分子遺伝学)	
32.	全身性強皮症に合併する逆流性食道炎に対するエソメプラゾールの有用性……………	180
研究協力者	小川文秀 (長崎大学病院皮膚科・アレルギー科)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表……………	183

強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班  
班員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	佐藤 伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科	教授
研究分担者	浅野 善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	講師
	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授
	猪子 英俊	東海大学医学部分子遺伝学	教授
	尹 浩信	熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）	教授
	遠藤 平仁	東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病学分野	准教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ科・膠原病学	臨床教授
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学	准教授
	後藤 大輔	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー	准教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部第一内科臨床免疫学	准教授
	波多野 将	東京大学医学部附属病院循環器内科	助教
	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学	准教授
	山本 俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	土屋 尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学	教授
	小川 文秀	長崎大学病院皮膚科・アレルギー科	講師
	長谷川 稔	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学	講師
	田中 住明	北里大学医学部膠原病・リウマチ	診療准教授
	小寺 雅也	社会保険中京病院皮膚科	医長
	麦井 直樹	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部	作業療法士

# I. 総括研究報告



## 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発

研究代表者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	猪子英俊	東海大学医学部分子遺伝学 教授
研究分担者	尹 浩信	熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）教授
研究分担者	遠藤平仁	東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病学分野 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科膠原病学 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学 准教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー 准教授
研究分担者	高橋裕樹	札幌医科大学医学部第一内科臨床免疫学 准教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授

### A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis; SSc）は皮膚および肺、腎、消化管、心をはじめとする内臓諸臓器を系統的に侵す慢性疾患であり、膠原病に分類される。SScは1) 膠原線維の増生（皮膚硬化、肺線維症）、2) 血管病変（レイノー症状、指尖部虫喰状瘡痕・潰瘍、肺高血圧症、SSc腎クリーゼ）、3) 自己免疫（自己抗体）といった3つの病態よりなる。しかし、①各主要病態がどのような機序で起こるのか、②各主要病態の間にはどのような因果関係が存在するのかについては未だ不明といわざるを得ない。従って、現時点ではこの3つの病態を統一的に説明しうる一元化された病態仮説は見いだされていない。

そこで、本研究では、一元化病態仮説を提示するために、①各主要病態についてさらに深く解析し、それによって主要病態間の関連性についての手がかりをつかむ、② Fli1 という転写因子に注目し、Fli1 に基づいた一元化病態仮説が可能かどうかを検討する、③一元化病態仮説の中心となる分子の同定のために、疾患感受性遺伝子を検索する、などといった

アプローチをとる。このSScの疾患感受性遺伝子の検索のため、SSc重症例について全ゲノムにおけるエクソンの配列を解析する。SScの疾患感受性遺伝子が同定されれば、新たな病態モデルが作成できるだけでなく、治療の新たなターゲットも同定できることが期待される。

SSc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。同様の考え方は国際的にも最近強調されつつある。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。この観点から、早期診断基準案を作成するとともに、早期診断に関連する臓器病変の評価法の確立、予後予測因子の抽出などを目指す。さらに、2002年に開始された重症型SSc早期例の登録・経過観察事業を継続し、さらに活動性や予後と関連する因子などの解析を続ける。これにより早期診断された症例のうち早期治療を行うべき症例の抽出が可能となることが期待される。

## B. 研究方法

### 1. 基礎研究

#### (1) SSc 主要病態の発症メカニズムの解析

Toll-like receptor (TLR) の線維化への影響を評価するために、野生型および TLR4 ノックアウトマウスを用いてブレオマイシン誘発 SSc モデルマウスを作成した。また、ブレオマイシン誘導性皮膚硬化に対するリゾホスファチジン酸 (LPA) 阻害薬 Ki16425 の効果を検討するために、ブレオマイシン誘発 SSc モデルマウスに Ki16425 を皮膚に局注する処理を、週3回4週間繰り返した。さらに、免疫抑制薬である FTY720 の線維化への影響を検討するために、マウス SSc 型慢性 GVHD モデルに FTY720 を経口的に投与した。

培養線維芽細胞に対するシルデナフィルの効果を *in vitro* で検討した。培養線維芽細胞に種々の濃度のシルデナフィルを投与し、細胞内 cGMP 濃度、コラーゲン産生量を測定した。

SSc 血清中に検出される PHET (JNK interacting protein 4 の splice variant) に対する自己抗体の産生機序を追究するため、同一 SSc 症例 (5 例) で病変部皮膚での PHET 発現と抗 PHET 抗体を検討した。

SSc 患者において間質性肺炎への関与が示唆されている CD161 陽性 V $\delta$ 1 陽性  $\gamma\delta$ T 細胞の機能解析を行った。さらに、SSc を含む様々な膠原病患者血清中の tenascin-C 濃度を ELISA 法で測定し、臨床所見との相関を解析した。

#### (2) Fli1 による SSc 病態の一元化モデルの作成

SSc では転写因子 Fli1 の発現が恒常的に低下しており、本症における皮膚線維芽細胞と血管内皮細胞の活性化に深く関与している。しかし、Fli1 の発現異常が線維芽細胞の活性化に及ぼす *in vivo* での影響は現時点では不明である。そこで Fli1+/- マウスを用いてブレオマイシン誘発 SSc モデルマウス

を作成し、同モデルマウスの線維化において Fli1 遺伝子の恒常的発現低下が及ぼす影響を検討した。

#### (3) 疾患感受性遺伝子同定プロジェクト

SSc の疾患感受性遺伝子の同定のため、重症型 SSc 7 例における全ゲノムにおけるエクソン配列を、次世代シーケンサーを用いて解析する。また、SSc 患者 235 人、健常人 322 人を対象に、IL-12RB2 遺伝子の 3SNPs (rs1495965, rs924080 and rs3790567) について比較検討した。

### 2. 臨床研究

#### (1) 早期診断のシステム開発

SSc で見られる臓器病変について、早期診断や予後予測に関連する臨床研究を行った。

#### (2) SSc の活動性、予後予測因子の抽出

2002 年から重症型 SSc 早期例の登録事業を行い、毎年臨床データおよび血清を集積・保存している。このデータベースから、SSc の活動性や予後を反映する分子を同定するために解析を行った。

#### (3) SSc 病態への既存薬の有効性の検討

既存薬を用いて、各種 SSc 病態への有効性をパイロット的に検討した。

#### (倫理面への配慮)

遺伝子研究、臨床データの集積などに当たっては、各施設の倫理委員会で承認を得た後、患者への十分なインフォームドコンセントの元に行った。また、動物実験に当たっては、各施設の承認を得るとともに、快適な環境下での飼育や安楽死に十分配慮した。

## C. 研究結果と考察

### 1. 基礎研究

#### (1) SSc 主要病態の発症メカニズムの解析

TLR は自然免疫系において病原体の認識と炎症性シグナル応答に重要であり、非感染性の慢性炎症にも深く関与している。TLR4 ノックアウトマウス

では、ブレオマイシン誘発性皮膚硬化は野生型マウスと比較して有意な改善を認めた。さらに、この改善は硬化皮膚および血清中の IL-6 発現の低下を伴っていたことから、TLR4 は IL-6 の発現制御を介して皮膚硬化に関与していることが示された (浅野)。

LPA は多彩な機能を発揮する生理活性脂質である、その役割として線維芽細胞の運動促進活性、種々の細胞において炎症性サイトカインの発現誘導活性を有し、炎症や組織修復に機能することが示唆されている。LPA 阻害薬 Ki16425 をブレオマイシン誘発 SSc モデルマウスに投与したところ、組織学的に、Ki16425 投与群で皮膚硬化は抑制される傾向がみられた (山本)。

免疫抑制薬である FTY720 は、マウス SSc 型慢性 GVHD モデルの皮膚硬化を軽減し、これは制御性 T 細胞や制御性 B 細胞の増殖や、皮膚への炎症細胞浸潤の抑制を伴っていた。FTY720 は現在多発性硬化症に承認されており、本剤が SSc にも有効である可能性が示唆された (藤本)。

シルデナフィルは、血管拡張作用を有し、肺動脈性肺高血圧症の治療薬として用いられている。近年、シルデナフィルは、血管拡張作用だけでなく、線維化の抑制効果がある可能性が報告されている。培養線維芽細胞に種々の濃度のシルデナフィルを投与したところ、cGMP の有意な増加とコラーゲン産生の有意な抑制が認められた。シルデナフィルは、抗線維化作用を有している可能性が示唆された (川口)。

SSc 血清中に検出される PHET に対する自己抗体の産生機序を解明するため、同一 SSc 症例で病変部皮膚での PHET 発現と抗 PHET 抗体を検討したところ、5 例全例の皮膚線維芽細胞に PHET 発現を認め、そのうち発症後 1 年以上経過した 3 例で血清中に抗 PHET 抗体が検出された。線維芽細胞における PHET 異所性発現が自己抗体産生を誘導する可能

性が示された (桑名)。

間質性肺炎病態への関与が報告されている CCL3、CCL4 mRNA 発現が、健常人由来 CD161 陽性 V $\delta$ 1 陽性  $\gamma\delta$ T 細胞より、SSc 由来同細胞では有意に高いことが明らかとなり、SSc の間質性肺炎において、CD161 陽性 V $\delta$ 1 陽性  $\gamma\delta$ T 細胞由来の CCL3、CCL4 がその病態に関与する可能性が示唆された (後藤)。

Tenascin-C は細胞外マトリックスの一つで、創傷治癒等に関わる蛋白である。様々な膠原病患者血清中の tenascin-C 濃度を ELISA 法で測定したところ、SSc 患者および SSc 関連病態患者で血清 tenascin-C 濃度の上昇を認め、特に SSc 患者においては血清 tenascin-C 濃度とスキンスコア、指尖陥凹性癬痕、全身色素沈着、および肺線維症との関連を認めた (尹)。

## (2) Fli1 による SSc 病態の一元化モデルの作成

転写因子 Fli1 による一元化モデルの作成については、これまでに、SSc 由来皮膚線維芽細胞ではその発現が低下し、*in vitro* の実験系では Fli1 発現低下が線維芽細胞からの膠原線維産生を増加させることが示されてきたが、*in vivo* での Fli1 の線維化への関連性については不明であった。そこで Fli1<sup>+/+</sup>マウスにブレオマイシン誘発 SSc モデルを誘導したところ、皮膚硬化は悪化した。従って、Fli1 の線維芽細胞活性化への *in vivo* における関与が示された (浅野)。

## (3) 疾患感受性遺伝子同定プロジェクト

重症型 SSc 7 例における全ゲノムにおけるエクソン配列について、次世代シーケンサーを用いたシーケンシングは終了し、良好なデータが得られている。現在、比較対照のデータについて準備中である (猪子)。

日本人 SSc と IL-12RB2 遺伝子多型について検討したところ、rs1495965C の頻度は SSc 患者で 0.45

( $P=0.017$ )と高く、diffuse cutaneous SSc、肺線維症を伴うSSc、抗トポイソメラーゼI抗体陽性SScにおいて有意に高かった。IL-12RB2遺伝子がSScの疾患感受性遺伝子であることが示唆された(土屋)。

## 2. 臨床研究

### (1) 早期診断のシステム開発

早期診断のシステム開発のために、早期診断基準案を作成するとともに、各臓器病変の早期診断に繋がる病態評価についての臨床研究を行った。早期診断基準案として以下の基準を開発した(浅野、全班員)。

大項目：1. レイノー症状、2. ELISA法で抗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

小項目：a. 蛍光抗体間接法で抗核抗体陽性、b. 手指の腫脹、c. 肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる(または、capillaroscopyでSScに特徴的な所見が認められる)

判断の基準：以下の基準を満たす場合にSSc早期例と判断する。①大項目をいずれも満たすもの、②大項目の1のみを満たす場合は、小項目のいずれか2項目を満たすもの、③大項目の2のみを満たす場合は、小項目のbあるいはcのいずれかを満たすもの、④小項目を全て満たすもの。多施設における検討により、本早期診断基準案の感度は87.8%、特異度は80.2%であった。

2008年から2012年に肺高血圧(PH)スクリーニングを実施したSSc 129例を対象に肺機能検査とBNPの有用性を検討した。前毛細管性PH確診19例とそれ以外の110例で各パラメータを比較したところ、ドプラエコーによる推定収縮期肺動脈圧が感度・特異度とも最も優れていた。%DLCO、%DLCO/VA、%FVC/%DLCO、BNP単独での有用性は低かったが、心エコーと組み合わせることで特異度がわ

ずかに上昇した(桑名)。

SSc疑い症例の長期経過について検討した。対象は、初診時にレイノー症状や抗セントロメア抗体陽性を認めるが2003年厚労省研究班のSSc診断基準を満たさなかった34例で、初診時の平均年齢は51.9歳、全例女性で、観察期間中央値9年であった。そのうち、経過中にlimited cutaneous SSc (lcSSc)と診断されたのは5例(14.7%)で、初診時からlcSScの診断までの期間は中央値6年、全例シェーグレン症候群と診断されていた(高橋)。

SScのFGF-19 superfamily測定に意義について検討した。SSc 40例のFGF19、FGF21、FGF23及び可溶性 $\alpha$ -KlothoをELISAにて測定し、臨床所見との関連を検討したところ、FGF19は下部消化管障害との関連で低下し、一方FGF23は腎機能障害や消化管障害と関連し増加を示し $\alpha$ -Klothoは臓器障害に相関し低下をした。血清中FGF19 familyはSSc臓器病変の進展を反映する指標であることが示された(遠藤)。

マスク式人工呼吸器adaptive servo ventilation (ASV)は、睡眠時無呼吸症候群の治療として開発されたが、収縮・拡張障害いずれの心不全にも有効であることが分かってきた。過去にSScは平均肺動脈圧が正常範囲内でも既に心筋障害が進行していることを報告した。心不全症状のないSSc 36例にASV負荷にて血行動態評価をしたところ、右室の1回仕事量係数を減らし心負荷軽減につながる事が判明した(波多野)。

SSc関連PHは主に肺動脈性PHに分類されるが、間質性肺疾患の合併が多く病態が複雑である。SSc患者85名に右心カテーテル下に酸素負荷試験を行い、SSc患者で動脈血酸素飽和度が低い程、PHの重症度が高く、酸素負荷による平均肺動脈圧ならびに肺血管抵抗の低下度が大きいという結果を得た

(波多野)。

### (2) SScの活動性、予後予測因子の抽出

早期重症例の4年後の症状を予測する血清学的指標を探するために、血清中の可溶性細胞接着分子の測定を行った。初回の血清中 ICAM-1 値の上昇は肺機能の悪化を、血清中 P-selectin 値の上昇は身体機能の低下を予測する指標と考えられた(長谷川)。

### (3) 既存薬のSSc病態への有効性の検討

レイノー現象を有するSSc 20例において、塩酸サルポグレラート 200-300 mg/day の内服を行いレイノー現象に対する有効性を検討したところ、投与前と比較し投与3か月後のレイノー症状スコアは有意に改善した(尹)。

SScに合併する胃食道逆流症(SSc-GERD)に対

する新規プロトンポンプ阻害剤エソメプラゾールの効果をFスケールにて検討した。SSc-GERD20例においてFスケールの平均はエソメプラゾール開始後2週間で17.2点(酸逆流関連症状+運動不全症状; 10.1+7.1点)から10.9点(6.0+4.9点)に改善し、難治例でも有効な薬剤と考えられた(石川)。

## D. 結論

以上の研究成果より、SScの主要病態、特に線維化が起こるメカニズムの解明、SScの一元化病態仮説の確立において進歩が見られた。また、早期診断に関連する臓器病変の評価法の確立、予後予測因子の抽出などにおいても成果が得られた。

## Ⅱ. 分担研究報告

## 全身性強皮症早期診断基準案について

研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	尹 浩信	熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）教授
研究分担者	遠藤平仁	東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病学分野 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科・膠原病学 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	慶應義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学 准教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー 准教授
研究分担者	高橋裕樹	札幌医科大学医学部第一内科臨床免疫学 准教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究代表者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授

### 研究要旨

全身性強皮症の診療においては、間質性肺疾患・肺動脈性肺高血圧症などの予後を規定する合併症や皮膚硬化などのQOLやADLを障害する症状に対して、早期治療介入の重要性が示唆されている。本邦で現在使用されている全身性強皮症の診断基準は「医療費公費負担」と認定すべき定型例を選択することを主要な目的としており、皮膚硬化が診断の必須項目となっていることが示すように、早期診断には無力である。2011年にヨーロッパリウマチ学会から早期診断基準案が発表されるなど、早期診断が重要視される中、本邦においても厚生労働省強皮症研究班の事業として「全身性強皮症早期診断基準案」の作成を試みた。強皮症研究班の班員から構成される委員会にて検討を行い、診療録を用いた後向き研究に基づき、早期診断基準案（感度87.8%、特異度80.2%）を提案した。今後、同診断基準の妥当性について前向きに再評価し、検査法の進歩や普及にあわせて継続的に改訂を行っていく予定である。

### A. 研究目的

現在本邦で使用されている全身性強皮症の診断基準を図1に示す。同診断基準はアメリカリウマチ協会が1980年に発表した分類基準案に準じており、小基準(4)の自己抗体を新たに加えたもので、2003年10月に作成された。この診断基準が作成された主な目的は、「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することである。したがって、同基準は全身

性強皮症の早期診断には無力である。

近年、間質性肺疾患や肺動脈性肺高血圧症など、全身性強皮症の予後を規定する内臓合併症において、早期治療介入の重要性を示す臨床データが数多く報告されている。また、QOLやADLに大きな影響を及ぼす皮膚硬化についても、早期治療介入により症状を軽減できる可能性が示唆されている。

このような背景をもとに、厚生労働省強皮症研究

班の事業として、「全身性強皮症早期診断基準案」の作成を試みた。

## B. 研究方法

以下に示す全ての検討は、全身性強皮症早期診断基準案作成委員（表2）により行われた。

### 1) 早期診断基準案で使用する項目について

ヨーロッパリウマチ学会から2011年に発表された“Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis”<sup>[1]</sup>を参考とし、本邦と欧州の医療制度の違いを考慮した上で、早期診断基準案に用いる項目を「レイノー現象」、「手指の腫脹」、「蛍光抗体間接法で抗核抗体陽性」「ELISA法で抗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」、「肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる、あるいはcapillaroscopyで全身性強皮症に特徴的な所見が認められる」の5項目とした。

### 「蛍光抗体間接法の判定基準について」

蛍光抗体間接法では一般に160倍以上を陽性と判定するが、①同検査は検査技師が目視で行うため、実際には判定基準が一定していない、②施設によっては160倍希釈で検査が行われていない場合がある、などの理由により、明確な判定基準は記載せず、陽性・陰性の判定は各医師の判断に委ねることとした。

### 「抗U1RNP抗体について」

抗U1RNP抗体は全身性強皮症でしばしば陽性となるが、同抗体は本症に対する疾患特異性は低い。同抗体を診断基準案に含めしまうと、混合性結合組織病や全身性エリテマトーデスが全身性強皮症早期例と判断されてしまう可能性が高くなり、診断基準の特異度を下げる要因となる。したがって、本診断基準には抗U1RNP抗体は含めないこととした。

### 「capillaroscopyについて」

本邦ではcapillaroscopyの普及率が低いこと、本診断基準案が一般臨床医を対象としていること、などを考慮し、肉眼的に観察可能な爪上皮出血点を診断項目として含めるのが適切と判断した。過去の報告において、爪上皮出血点が2本以上の指に認められる場合、二次性レイノーに対する特異度は99%と報告されている<sup>[2]</sup>。したがって、「肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる、あるいはcapillaroscopyで全身性強皮症に特徴的な所見が認められる」を診断項目として選択した。爪上皮出血点は皮膚科医や膠原病専門医以外の医師には認知度が低いため、診断基準案に臨床写真を掲載して説明することとした。また、capillaroscopyに関しても、全身性強皮症に特徴的な所見について、写真を掲載して説明することとした。

### 2) 強皮症早期例、Primary Raynaud、強皮症以外の膠原病における各診断項目の陽性率の調査

早期診断基準案を作成するにあたり、強皮症早期例、Primary Raynaudおよび強皮症以外の膠原病における各診断項目の陽性率について調査を行うこととした。

#### 2-1) 対象

強皮症早期例については、「初診時にアメリカリウマチ協会の分類予備基準を満たさず、強皮症専門医によって強皮症早期例と診断された症例」を対象とした。オーバーラップ症候群に関しては強皮症の症状についてのみ評価し、強皮症専門医によって強皮症早期例と診断された症例は対象として含めることとした。対照群として、Primary Raynaud患者および強皮症以外の膠原病患者を強皮症患者と同数以上登録することとした。

#### 2-2) 調査方法

調査対象施設は表3に示す通りである。図1に示



す調査票を用いて、対象症例の年齢、性別、診断、合併症、および早期診断基準案に選択された5項目の有無について調査した。調査期間は平成23年10月から平成24年3月とした。この期間、強皮症早期例と診断された症例については診断時の所見を記載した。過去に強皮症早期例と診断された症例については、診療録をもとに初診時の所見について調査を行った。

### 3) 早期診断基準案の作成

上記のデータをもとに、強皮症早期例に対して感度90%、特異度80%を努力目標として、診断基準の作成を行った。

## C. 研究結果

### 1) 解析対象症例

強皮症早期例は172例、Primary Raynaudは59例、強皮症以外の膠原病は173例（SLE 65例、PM/DM 48例、MCTD 17例、RA 16例、SjS 15例、血管炎9例、UCTD 3例）のデータを回収した。強皮症早期例にはオーバーラップ症候群が10例（RA 4例、SLE 3例、PM 3例）が含まれていた。

### 2) 解析結果

表4に「全身性強皮症早期診断基準案」を示す。以下に、その解析過程を説明する。

#### 2-1) 大項目の選択について

各診断項目の強皮症早期例に対する感度および特異度を表5に示す。感度が最も高かったのは「レイノー現象」（感度92.4%、特異度54.3%）であった。実臨床においても、レイノー症状は強皮症の初発症状として最も頻度が高く、経過中90%以上の患者に生じる症状であるため、早期診断において最も重要となる臨床症状である。したがって、大項目として選択した。他の4項目の中では、特異度が最も高かった「ELISA法で抗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」（感度63.4%、特異度90.5%）を大項目として選択した。抗Scl-70抗体あるいは抗RNAポリメラーゼⅢ抗体は強皮症に特異性が高く、強皮症以外の膠原病や健常人における陽性率は極めて低い。抗セントロメア抗体は強皮症以外の膠原病や健常人においても陽性となる場合があるが、レイノー症状を伴っている場合は強皮症である可能性が高い。実際に、これらの2項目をいずれも満たすものを強皮症早期例と判断した場合、感度は60.0%、特異度は93.5%であり、高い特異度を得ることができた。なお、強皮症以外の膠原病およびPrimary Raynaud患者では、これらの2項目が共に陽性となったのは15例あり、内訳はPrimary Raynaud 9例、SjS 4例、MCTD 2例であった。

#### 2-2) 大項目のいずれか1つが陽性の場合について

次に、感度を上げて特異度を可能な限り高く維持するため、大項目のいずれか1つが陽性の場合に小項目との組み合わせで早期例と判断する基準について検討した。

##### 2-2-1) 大項目の1のみを満たす場合

表6の通り、「大項目をいずれも満たすもの」を強皮症早期例と判断した上で、「レイノー症状が陽性かつELISA法で特異抗体が陰性の場合、小項目のいずれか2つが陽性」となる場合を強皮症早期例と判断すると、感度は84.3%、特異度は81.0%となった。したがって、「大項目の1のみを満たす場合は、小項目のいずれか2項目を満たすもの」を強皮症早期例と判断することとした。

##### 2-2-2) 大項目の2のみを満たす場合

「大項目をいずれも満たすもの」、「大項目の1のみを満たす場合は、小項目のいずれか2項目を満たすもの」に加えて、「大項目の2のみを満たす場合は、小項目のbあるいはcのいずれかを満たすもの」を

強皮症早期例と判断すると、感度は 86.6%、特異度は 80.2% となった (表 7)。この項目を追加することによって新たに強皮症早期例と判断された症例は 4 例 (2.3%) と少数であったが、実臨床においてはレイノー症状陰性かつ ELISA 法で特異抗体陽性となる強皮症早期例を経験する。したがって、「大項目の 2 のみを満たす場合は、小項目の b あるいは c のいずれかを満たすもの」を強皮症早期例と判断することとした。

### 2-3) 大項目をいずれも満たさない場合

解析結果を表 8 に示す。「大項目をいずれも満たさない場合は、小項目のすべてが陽性」を強皮症早期例と判断する場合、新たに強皮症早期例と判断された症例は 2 例のみ (1.2%) であったが、強皮症以外の膠原病および Primary Raynaud 患者ではこの条件を満たす症例は認められなかった。したがって、特異度を下げることなく、感度を 1.2% 上げる結果となった (感度 87.8%、特異度 80.2%)。なお、「大項目のいずれも満たさない場合」という条件を除いて「小項目のすべてが陽性」とした場合、累積感度、累積特異度ともに変化はなかった。実際には、「大項目をいずれも満たさない場合は、小項目のすべてが陽性」の特異度は 100% (感度 1.2%)、「小項目のすべてが陽性」のみの特異度は 97.1% (感度 32.0%) であるが、この場合に特異度を下げている 7 症例は、いずれも前述の 3 条件により強皮症早期例と判断されている症例であった。したがって、感度が 32.0% である点も考慮し、4 つ目の条件としては、「小項目のすべてが陽性」のみで十分と考えられた。実臨床では、特異抗体陰性でレイノー症状を欠く強皮症早期例もあり、そのような症例に対して早期診断を可能性とするため、小項目のみで早期例と判断できるようにする条件を設ける必要がある。また、レイノー症状の有無がはっきりしない場合や ELISA 法

の解釈が困難な場合がある (特に抗 Scl-70 抗体で力価が低い場合は陽性なのか疑陽性なのかの判断が難しい場合がしばしばある)。そのような場合を想定すると、小項目のみで強皮症早期例と判断できるようにする必要がある。よって、「小項目のすべてが陽性」を強皮症早期例と判断することとした。

以上の検討結果より、表 4 を強皮症早期診断基準案として提案することとなった。

## D. 考 案

今後検討すべき本診断基準案の問題点は以下の通りである。

① 今回の早期診断基準案は、初診時に強皮症早期例と診断された症例を対象として診療録を元の後向きに検討を行った。本診断基準案の妥当性について、今後は前向きに再評価する必要がある。

② MCTD および抗 UIRNP 抗体陽性 UCTD の多くは、「大項目の 1 のみを満たす場合は、小項目のいずれか 2 項目を満たすもの」の条件を満たすため、今回の解析結果はこのような症例がどの程度含まれていたかにより大きく影響を受ける可能性がある。今回の検討では、対照症例 232 例中にそのような症例は 20 例含まれていた。

③ 爪上皮出血点の検出感度は肉眼と capillaroscopy では大きく異なる。今回の検討結果は capillaroscopy を用いることで大きく変化する可能性がある。今後、検査法の普及や進歩に伴い、継続的に改訂の必要性について検討していく必要がある。

## E. 結 論

厚生労働省強皮症研究班の事業として、「全身性強皮症早期診断基準案」を作成した。本基準案作成の目的は、強皮症の早期診断について一般臨床医に広く啓蒙し、強皮症早期例への早期治療介入を可能

とすることである。感度 87.8%、特異度 80.2% とほぼ努力目標を達成した診断基準案となったが、解決しなければならない問題点も残されている。今後、前向きに再評価を行い、検査法の進歩や普及に伴い継続的に改訂していく予定である。

## F. 文献

1. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. AnnRheum Dis. 2011; 70: 476-81.

表 1. 全身性強皮症・診断基準 2003

大基準
手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*
小基準
1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは手指の萎縮**
3) 両側性肺基底部の線維症
4) 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体陽性

大基準、あるいは小基準 1) 及び 2)~4) の 1 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

\*限局性強皮症 (いわゆるモルフィア) を除外する

\*\*手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

表 3. 調査対象施設

金沢大学皮膚科
熊本大学皮膚科
群馬大学皮膚科
慶應大学リウマチ内科
札幌医科大学第一内科
筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科
東京大学皮膚科
東京女子医科大学膠原病リウマチ内科
東邦大学膠原病科
長崎大学皮膚科
福島県立医科大学皮膚科

(50 音順)

2. Sato S, Takehara K, Soma Y, Tsuchida T, Ishibashi Y. Diagnostic significance of nailfold bleeding in scleroderma spectrum disorders. J Am Acad Dermatol. 1993; 28: 198-203.

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 2. 全身性強皮症早期診断基準案作成委員

金沢大学皮膚科	竹原和彦
	藤本 学
熊本大学皮膚科	尹 浩信
群馬大学皮膚科	石川 治
慶應大学リウマチ内科	桑名正隆
札幌医科大学第一内科	高橋裕樹
筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科	後藤大輔
東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	川口鎮司
東京大学循環器内科	波多野将
東京大学皮膚科	佐藤伸一
東邦大学膠原病科	遠藤平仁
福島県立医科大学皮膚科	山本俊幸

(施設 50 音順)

表 4. 全身性強皮症早期診断基準案

大項目
1. レイノー現象
2. ELISA 法で抗 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
小項目
a. 蛍光抗体間接法で抗核抗体陽性
b. 手指の腫脹
c. 肉眼的に爪上皮出血点が 2 本以上の指に認められる*、あるいは capillaroscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる**
判断の基準
皮膚硬化を認めず、かつ以下の基準を満たす場合に全身性強皮症早期例と判断する
大項目をいずれも満たすもの
大項目の 1 のみを満たす場合は、小項目のいずれか 2 項目を満たすもの
大項目の 2 のみを満たす場合は、小項目の b あるいは c のいずれかを満たすもの
小項目を全て満たすもの

\*爪上皮出血点 (図 2) 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 3 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

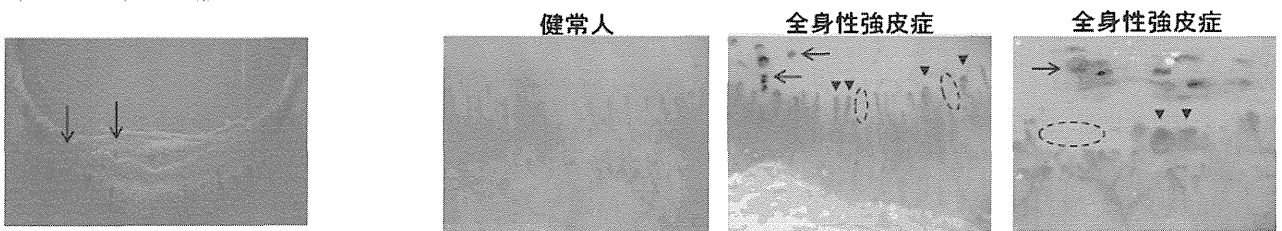


図 2 : 爪上皮出血点

図 3 : Capillaroscopy 像

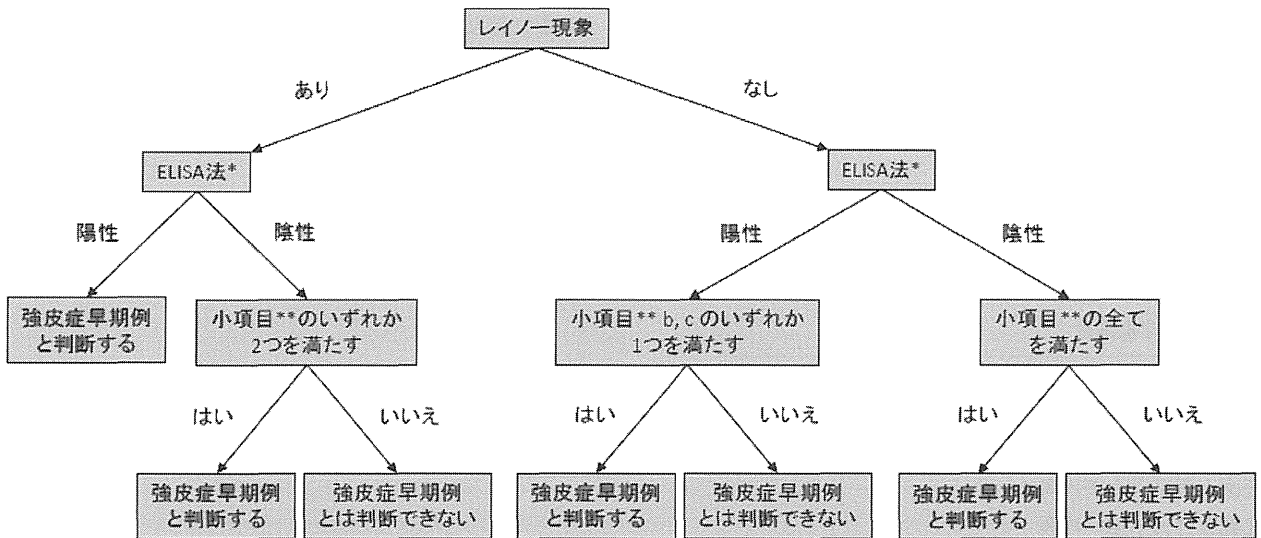


図 4 : フローチャートによる全身性強皮症出血点早期診断基準案

\*ELISA 法で抗 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の場合を「陽性」、全て陰性の場合を「陰性」と判定する。

\*\*小項目は以下の a、b、c の 3 項目である。

- a. 蛍光抗体間接法で抗核抗体陽性
- b. 手指の腫脹
- c. 爪上皮出血点が 2 本以上の指に認められる (capillaroscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる)