

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

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成

研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	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	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	麦井直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授

A. 研究目的

2004年に厚生労働省強皮症調査研究班により「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」が作成され、2007年に改訂された。2010年にはEBMに基づいた「全身性強皮症診療ガイドライン」が公表された。欧米の全身性強皮症の診断基準の改定および治療の変化に対応するため、今回新たに全身性強皮症のみならず限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成することとなった。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

全身性強皮症診断基準に関しては2013年ACR/EULARから発表された分類基準を参考にしつつ、本邦の従来の診断基準に改訂を加えることとした。全身性強皮症の重症度分類に関しては過去の重症度分類

を参考としつつ ACR/EULAR での議論をふまえ、肺病変など一部変更した。全身性強皮症の診療ガイドラインに関しては、過去に作成したものを参考にしつつ、最近数年での治療の変遷を鑑みて CQ(クリニカル クエスチョン) を変更、追加した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬に関しては従来診断基準がないため、班会議、メール会議にて疾患概念を議論し、新たに診断基準を作成した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬の重症度分類に関しても現存のものがないため、班会議、メール会議にて重症例について議論し、新たに重症度分類を作成した。各疾患の診療ガイドラインも現在まで存在しないため新たに重要な CQ を挙げ、班会議、メール会議にて議論して絞り込んだ。

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

D. 考 案

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

E. 結 論

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

F. 文献

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

the Expert

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

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

ACR

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし