

**厚生労働科学研究費補助金**

**難治性疾患等政策研究事業**

**強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・  
重症度分類・診療ガイドライン作成事業**

**平成 26 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 尹 浩信**

**平成 27 年（2015 年）3 月**

# 【 目 次 】

## 班員名簿

### ・ 総括研究報告書

**強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成** ……3

研究代表者 尹 浩信

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

協力者 佐藤伸一

### ・ 分担研究報告書

1. **全身性強皮症 診断基準** ……19

研究分担者 浅野善英(東京大学医学部附属病院皮膚科)

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

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

2. **全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する**

**クリニカルクエスションの作成と重症度基準の検討** ……29

研究分担者 藤本 学(筑波大学医学医療系皮膚科)

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

協力者 佐藤伸一、冲山奈緒子

研究代表者 尹 浩信

3. **全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン** ……47

研究分担者 川口鎮司(東京女子医科大学リウマチ科)

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

協力者 佐藤伸一、高木香恵、栃本明子、樋口智昭

研究代表者 尹 浩信

4. **全身性強皮症 消化管 重症度分類・診療ガイドライン** ……57

研究分担者 後藤大輔(筑波大学医学医療系内科)

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

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

- 5. 肺高血圧症及び心臓病変 重症度分類及びCQ** .....70  
 研究分担者 波多野将(東京大学医学部附属病院循環器内科)  
 研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、藤本 学  
 協力者 佐藤伸一、牧 尚孝、稲葉敏郎、八尾厚史、絹川弘一郎、小室一成  
 研究代表者 尹 浩信
- 6. 全身性強皮症肺病変(間質性肺疾患)の重症度分類の作成** .....94  
 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)  
 研究分担者 浅野善英、川口鎮司、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学  
 協力者 佐藤伸一  
 研究代表者 尹 浩信
- 7. 全身性強皮症診療ガイドライン 7. 血管病変の改訂作業** .....111  
 研究分担者 神人正寿(熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学)  
 研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、竹原和彦、波多野将、藤本 学  
 協力者 佐藤伸一  
 研究代表者 尹 浩信
- 8. 全身性強皮症のリハビリテーションにおける障害像と効果的アプローチの検討** .....124  
 研究協力者 麦井直樹(金沢大学附属病院リハビリテーション部)  
 研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、  
 波多野将、藤本 学  
 協力者 佐藤伸一、大畠幸恵  
 研究代表者 尹 浩信
- 9. 限局性強皮症の診断基準案作成と重症度基準案の検討** .....131  
 研究分担者 藤本 学(筑波大学医学医療系皮膚科)  
 研究分担者 浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、山本俊幸  
 協力者 佐藤伸一、沖山奈緒子  
 研究代表者 尹 浩信
- 10. 限局性強皮症 CQ** .....135  
 研究分担者 浅野善英(東京大学医学部附属病院皮膚科)  
 研究分担者 石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸  
 協力者 佐藤伸一  
 研究代表者 尹 浩信

<b>11. 好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類の作成に向けて</b> .....	143
研究分担者	山本俊幸(福島県立医科大学医学部皮膚科)
研究分担者	浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学
協力者	佐藤伸一
研究代表者	尹 浩信
<b>12. 好酸球性筋膜炎の診療ガイドライン作成</b> .....	145
研究分担者	神人正寿(熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学)
研究分担者	浅野善英、石川 治、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸
協力者	佐藤伸一
研究代表者	尹 浩信
<b>13. 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類</b> .....	151
研究分担者	石川 治(群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学)
研究分担者	浅野善英、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸
協力者	佐藤伸一、茂木精一郎
研究代表者	尹 浩信
<b>14. 硬化性萎縮性苔癬</b> .....	156
研究分担者	長谷川稔(福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学)
研究分担者	浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、藤本 学、山本俊幸
協力者	佐藤伸一
研究代表者	尹 浩信
<b>・ 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	161

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

**強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成**

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

## A. 研究目的

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

## B. 研究方法

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

## C. 研究結果

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

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

## 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。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

本年度各疾患の診療ガイドラインの CQ を決定することが出来たため、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、解説等の作成を進める予定である。

## 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. Fukushima S, Morita E, Tanioka M, Miyachi Y, Murakami Y, Matsunaka H, Ihn H. Clinical evaluation of moisturizers with physiological analysis of stratum corneum TARC and TSLP. *J Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 4, 37-43, 2014
2. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol*, 41,50-56, 2014.
3. Inoue Y, Menzies SW, Fukushima S, Nishi-Kogushi H, Miyashita A, Masuguchi S, Muchemwa F, Kageshita T, Ihn H. Dots /globules on dermoscopy in nail-apparatus

- melanoma. *Int J Dermatol*, 53, 88-92, 2014.
4. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study, *PLoS One*, 9, e88150, 2014.
  5. Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, Ichihara A, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. *Mod Rheumatol*, 24, 374-376, 2014.
  6. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, Odagiri H, Matsuda T, Fukushima S, Jinnin M, Hirakawa S, Sawa T, Akaike T, Ihn H, Oike Y Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. *Mol Cancer Res*, 12, 239-249, 2014.
  7. Kanemaru H, Jinnin M, Asao A, Ichihara A, Makino K, Kajihara I, Fujisawa A, Fukushima S, Ihn H. A case of psoriasis accompanied by arthritis after delivery. *BioScience Trends*, 8, 64-67, 2014.
  8. Okada Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. MIRSNP rs2910164 of miR-146a is associated with the muscle involvement in polymyositis/dermatomyositis. *Int J Dermatol*, 53, 300-304, 2014.
  9. Ikeda I, Ohno T, Ohno H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Makino T, Ihn H. Case of Fusarium paronychia successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream. *J Dermatol*, 41, 340-342, 2014.
  10. Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Izono Y, Shimozone N, Yamane K, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Up-regulation of miR-18a contributes to the epidermal necrolysis in severe drug eruptions. *J Allergy Clin Immunol*, 133, 1065-1074, 2014.
  11. Koga Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Analysis of expression pattern of serum microRNA levels in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 74, 170-71, 2014.
  12. Kajihara I, Jinnin M, Harada M, Makino K, Honda N, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. miR-205, down-regulation promotes proliferation of dermatofibrosarcoma protuberans tumor cells by regulating LRP-1 and ERK phosphorylation. *Arch Dermatol Res*, 306, 367-374, 2014.
  13. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada

- Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human  $\alpha 2(I)$  collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 74, 251-259, 2014.
14. Tsuru Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. miR-424 levels in hair shaft are increased in psoriasis patients. *J Dermatol*, 41, 382-385, 2014.
  15. Ichihara A, Jinnin M, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Case of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection mimicking cutaneous vasculitis. *J Dermatol*, 41, 414-417, 2014.
  16. Makino K, Jinnin M, Aoi J, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Nakayama K, Emoto N, Yanagisawa M, Ihn H. Knockout of endothelial cell-derived endothelin-1 attenuates skin fibrosis but accelerate cutaneous wound healing. *PLoS One*, 9, e97972, 2014.
  17. Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H. Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. *Arthritis Rheumatol*, 65, 1636-1647, 2014.
  18. Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, Nakahara S, Inoue Y, Jinnin M, Shiraishi S, Yamashita Y, Ishihara T, Ihn H. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*, 41, 539-541, 2014.
  19. Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Fukushima S, Jinnin M, Hirooka S, Kojima K, Kouroggi H, Ihn H. Immunoglobulin G4-related disease in a psoriasis vulgaris patient treated with ustekinumab. *J Dermatol*, 41, 670-671, 2014.
  20. Makino K, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of soluble carbonic anhydrase IX are decreased in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis compared to those with limited cutaneous systemic sclerosis. *Biosci Trends*, 8, 144-148, 2014.
  21. Kuriyama H, Jinnin M, Kanemaru H, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Ihn H. Clinical significance of serum vascular endothelial-cadherin levels in inflammatory skin diseases. *Ann Dermatol*, 26, 536-538, 2014.
  22. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S. Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. *J Dermatol*, 41, 746-748, 2014.
  23. Miyashita A, Fukushima S, Makino T, Yoshino Y, Yamashita J, Honda N, Aoi



- J, Ichihara A, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H. The proportion of lymphocytic inflammation with CD123-positive cells in lupus erythematosus profundus predict a clinical response to treatment. *Acta Derm Venereol*, 94, 563-567, 2014.
24. Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N. Transcriptionally controlled tumor protein is a novel biologic target for neurofibromatosis type I (NF-1)-associated tumors. *J Biol Chem*, 289, 26314-26326, 2014.
25. Makino T, Jinnin M, Etoh M, Yamane K, Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Igata T, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. Down-regulation of microRNA-196a in the sera and involved skin of localized scleroderma patients. *Eur J Dermatol*, 24, 470-476, 2014.
26. Ohyoshi Y, Makino T, Jinnin M, Nakayama W, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of leptin receptor in patients with systemic sclerosis. *Intractable Rare Dis Res*, 2, 55-58, 2014.
27. Aoi J, Nagatomo E, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. A simple and effective reconstructive technique for repairing defects of the upper lip using a hatchet flap. *J Dermatol*, 41, 1025-1026, 2014.
28. Kubo Y, Jono T, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin, Inoue Y, Ihn H. A case of anaplastic large cell lymphoma of skeletal muscle. *J Dermatol*, 41, 999-1002, 2014.
29. Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Aesthetic reconstruction of defects in the lateral side wall of the nose using a local V-Y flap. *J Dermatol*, 41, 1026-1028, 2014.
30. Sakoguchi A, Nakayama W, Jinnin M, Wang Z, Yamane K, Aoi J, Makino K, Kajihara I, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Inoue Y, Ihn H. The expression profile of the toll-like receptor family in scleroderma dermal fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*, 86, 4-9, 2014.
31. Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 1-2, 2014.
32. Asano Y, Sato S, New criteria for SSc improve the recognition of early disease. *Nat Rev Rheumatol*, *in press*
33. Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujii K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S. Simultaneous downregulation of KLF5

- and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis, *Nat Commun*, *in press*
34. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S. Fli1 haploinsufficiency induces fibrosis, vascular activation and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated mice. *Arthritis Rheumatol*, *in press*
  35. Akamata K, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Saigusa R, Nakamura K, Noda S, Aozasa N, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Sumida H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Increased expression of chemerin in endothelial cells due to Fli1 deficiency may contribute to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, *in press*
  36. Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Exp Dermatol*, *in press*
  37. Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Noda S, Akamata K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. TLR4 knockout ameliorates tissue fibrosis in the murine models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, *in press*
  38. 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*, *in press*
  39. Sumida H, Asano Y, Hatano M, Aozasa N, Toyama T, Akamata K, Miyazaki M, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Noda S, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S. Effect of ambrisentan on peripheral circulation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, *in press*
  40. Yanaba K, Asano Y, Akamata K, Noda S, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Sato S. Circulating galectin-1 concentrations in systemic sclerosis: potential contribution to digital vasculopathy. *Int J Rheum Dis*, *in press*
  41. Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Kagami S, Mitsui H, Sato S. Late-onset anaphylactic reactions following i.v. cyclophosphamide pulse in a patient with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *J Dermatol*, 41, 912-914, 2014.

42. Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H. Decreased interleukin-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis. *Arthritis Rheumatol*, 66, 1636-1647, 2014.
43. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S. Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis. *J Dermatol*, 41, 746-748, 2014.
44. Takahashi T, Asano Y, Sunaga R, Ichimura Y, Taniguchi T, Yamamoto M, Tamaki Z, Takekoshi T, Mitsui H, Sugaya M, Ohse T, Sato S. Successful use of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis on hemodialysis. *J Dermatol*, 41, 533-535, 2014.
45. Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Noda S, Akamata K, Miyazaki M, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S. Successful experience of rituximab therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with concomitant systemic lupus erythematosus. *J Dermatol*, 41, 418-420, 2014.
46. Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sato S. Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1. *Arthritis Res Ther*. 16, R86, 2014.
47. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human  $\alpha 2(I)$  collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 74, 251-259, 2014.
48. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. *PLoS One*, 9, e88150, 2014.
49. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Takahashi T, Noda S, Taniguchi T, Toyama T, Aozasa N, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T. Fli1, deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*, 306, 331-338, 2014.
50. Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. The full title: Serum levels of

- mannose-binding lectin in systemic sclerosis: a possible contribution to the initiation of skin sclerosis in the diffuse cutaneous subtype. *Eur J Dermatol*, 24, 123-125, 2014.
51. Masui Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T. Serum resistin levels: a possible correlation with pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*, 34, 1165-1170, 2014.
  52. Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T. Serum Angiopoietin-like Protein 3 Levels: Possible Correlation with Progressive Skin Sclerosis, Digital Ulcers and Pulmonary Vascular Involvement in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol* 94, 157-162, 2014.
  53. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 24, 106-111, 2014.
  54. Motegi S, Toki S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. Elevated plasma homocysteine level is possibly associated with skin sclerosis in a series of Japanese patients with systemic sclerosis, *Journal of Dermatology*, 41, 986-991, 2014.
  55. Motegi S, Okada E, Uchiyama A, Yamada K, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Monma F, Suzuki T, Ishikawa O. Role of endothelin-1/endothelin receptor signaling in fibrosis and calcification in nephrogenic systemic fibrosis, *Experimental Dermatology*, 23, 664-669, 2014.
  56. Motegi S, Toki S, Hattori T, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. No association of atherosclerosis with digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Evaluation of carotid intima-media thickness and plaque characteristics. *Journal of Dermatology*, 41, 604-8, 2014.
  57. Motegi S, Uchiyama A, Yamada K, Uehara A, Toki S, Ishikawa O. Skin sclerosis with elevation of serum IL-6 possibly associated with IgG4-related disease *Annals of Dermatology*, 26, 766-777, 2014.
  58. Motegi S, Ishikawa O. Methotrexate-induced accelerated nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis and scleroderma. *Acta Dermato-Venereologica*, 94, 357-8, 2014.
  59. Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. Demographic and clinical

- features of autoimmune thyroid disorder in Japanese patients with systemic sclerosis. *Journal of Dermatology*, 41, 2014.
60. 茂木 精一郎、石川 治 皮膚科医からみた強皮症の皮膚病変の診療 - 特に digital ulcer に対する対策について - 月刊リウマチ科 52、290-298、2014。
61. 茂木 精一郎 全身性強皮症における皮膚潰瘍治療 医学のあゆみ 251、625-631、2014。
62. 川口鎮司 膠原病性肺高血圧症診療の最前線—早期診断と早期治療の重要性とデュアルエンドセリン拮抗薬の意義 *Ther Res*, 35、81-89、2014。
63. 川口鎮司 注目される間質性肺炎の依存症 肺高血圧症 *日本医師会雑誌* 143、970、2014。
64. 川口鎮司 膠原病に伴う神経障害 強皮症 *日本臨床別冊 神経症候群* 572-576、2014。
65. 川口鎮司 混合性結合組織病 *日本内科学会雑誌* 103、2501-2506、2014。
66. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, and Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. *PLoS One*. 9(2), e88150, 2014.
67. Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucas M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, and Kuwana M. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res*. 66(4), 575-584, 2014.
68. Saketkoo LA, OMERACT Connective Tissue Disease–Interstitial Lung Diseases Working Group, and Delphi Process Collaborators. Reconciling healthcare professional and patient perspectives in the development of disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung diseases. *J. Rheumatol*. 41(4), 792-798, 2014.
69. Saketkoo LA, Seibold JR and Dephi co-authors. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax*. 69(5), 436-444, 2014.
70. Kuwana M, and Okazaki Y. Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 66(5), 1300-1305, 2014.
71. Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, and Kuwana M. IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment. *Eur. Respir. J*. 43(5), 1516-1519, 2014.

72. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, and Japan MCTD study group Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* 24(5), 788-792, 2014.
73. Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funauchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, and Sasayama S. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels. in press*
74. Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, and Kuwana M. Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol. in press*
75. 桑名正隆 膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方; シクロホスファミド リウマチ科 51(1), 1-8, 2014.
76. 桑名正隆 強皮症に伴う血管病変としての肺高血圧症 日本呼吸器学会誌 3(4)、498-504、2014。
77. 桑名正隆 解説. 強皮症の新分類基準 リウマチ科 52(2)、218-255、2014。
78. 桑名正隆 強皮症の病態と最新治療 (仮) medicina 印刷中
79. 桑名正隆 混合性結合組織病と肺高血圧症 呼吸器内科、26(4)、257-262、2014。
80. 桑名正隆 全身性硬化症; 高齢者のリウマチ・膠原病はこう診る 内科 印刷中
81. Kaji K, Fertig N, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucas M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: A novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken) Arthritis Care Res (Hoboken)*, 66, 575-584, 2014.
82. Hatta Y, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K. The clinical characteristics of juvenile-onset systemic sclerosis in Japanese patients. *Mod Rheumatol*, 24, 377-9, 2014.
83. Le Huu D, Kimura H, Date M, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Hau KT, Fujimoto M, Takehara K, Matsushita T. Blockade of Syk ameliorates the development of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *J Dermatol Sci*, 74, 214-21, 2014.
84. 濱口儒人, 竹原和彦 新しい検査法と診断法 膠原病の病型・予後判定に有用な新しい特異的自己抗体検査 臨床

- 皮膚 68、58-61、2014。
85. 長谷川稔【最新関節リウマチ学 寛解・治癒を目指した研究と最新治療】全身性強皮症、日本臨床 72 増刊号 3、320-324、2014。
86. 長谷川稔 皮膚科医による膠原病診療—強皮症と皮膚筋炎について— 皮膚科の臨床 56(10)、1455-1463、2014。
87. 小村一浩, 佐久間純, 長谷川稔 レイノー現象、皮膚潰瘍、リウマチ科 51(5)、493-499、2014。
88. 長谷川稔 自己抗体と皮膚病変からみていく膠原病診 Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 8(4)、231-238、2014。
89. 波多野将 Sequential combination therapy を行うも救命できなかった lcSSc-PAH の 1 例 心臓 46 ( 6 )、801-804、2014。
90. 波多野将 心筋炎後に PAH を発症し、後に弁膜症による PH の合併も認めた Overlap 症候群の 1 例 心臓 46 ( 8 )、1163-1166、2014。
91. 中村祥子, 田辺真彦, 波多野将, 高橋俊二, 岩瀬拓士, 伊藤良則 乳癌骨転移治療中の低酸素血症で PTTM(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)の診断に至った 1 例 乳癌の臨床 29( 2 )、185-190、2014。
92. 波多野将 海外主要文献紹介「肺動脈性肺高血圧症における新たなチャンネル異常」Cardio-Renal Diabetes 3 ( 1 )、40-43、2014。
93. 波多野 将 「全身性強皮症における肺高血圧症の診断と治療の進歩」医学のあゆみ 251(8)、632-638、2014。
94. 百村伸一, 川口鎮司, 田村雄一, 波多野将肺高血圧症の最近の話題 - Report from PH Forum -Pharma Medica 32( 7 )、51-58、2014。
95. 波多野 将「肺高血圧症に期待される新しい治療法」新たな肺高血圧症治療薬としての riociguat 循環器専門医 22 ( 2 )、177-182、2014。
96. 波多野 将, 藤山 直人, 中島 康夫, 早田 悟 「肺動脈性肺高血圧症治療における診療実態調」呼吸と循環 62( 8 )、805-813、2014。
97. Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funauchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, Sasayama S. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension, Heart Vessels *In Press* 2014
98. Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y. Imatinib Alleviated Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy in a Patient With Metastatic Breast Cancer, Clin Breast Cancer *In Press* 2014
99. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita

- O, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M. Is the Internal Jugular Vein or Femoral Vein a Better Approach Site for Endomyocardial Biopsy in Heart Transplant Recipients? *Int Heart J, In Press* 2014
100. Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Ono M, Komuro I. Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes. *Circ J* 78(12), 2282-2289, 2014.
101. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Aortic Insufficiency in Patients With Sustained Left Ventricular Systolic Dysfunction After Axial Flow Assist Device Implantation. *Circ J, In Press* 2014.
102. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Lower rotation speed stimulates sympathetic activation during continuous-flow left ventricular assist device treatment. *J Artif Organs, In Press* 2014.
103. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M. Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation. *Int Heart J* 55(5), 440-444, 2014.
104. Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Nishimura T, Hatano M, Imamura T, Endo M, Kagami Y, Kubo H, Kashiwa K, Kinugawa K, Kyo S, Komuro I, Ono M. Midterm outcome of implantable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: Single-center experience in Japan. *J Cardiol In Press* 2014.
105. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M, Komuro I. Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure. *Circ J* 78(9), 2259-2267, 2014.
106. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure. *Circ J* 78(9), 2240-2249, 2014.
107. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Amiya E, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I. Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support. *Circ J* 78(6), 1396-1404, 2014.



108. Imamura T, Kinugawa K, Murasawa T, Kagami Y, Endo M, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Komuro I, Ono M. Cardiac allograft vasculopathy can be distinguished from donor-transmitted coronary atherosclerosis by optical coherence tomography imaging in a heart transplantation recipient: double layered intimal thickness. *Int Heart J* 55(2), 178-180, 2014.
109. Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I. Urine sodium excretion after tolvaptan administration is dependent upon baseline serum sodium levels: a possible explanation for the improvement of hyponatremia with scarce chance of hypernatremia by a vasopressin receptor antagonist. *Int Heart J* 55(2), 131-137, 2014.
110. 藤本学、浅野善英、石井貴之、小川文秀、川上民裕、小寺雅也、浅井 純、岩田洋平「膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の治療アルゴリズム」*デルマ、印刷中*
111. Toshiyuki Yamamoto, Reactive oxygen species and scleroderma. *Systems biology of free radicals and anti-oxidants* (Springer), 3737-3752, 2014.
112. 井上なつみ、清水正樹、田崎優子、石川さやか、上野和之、横山忠史、谷内江昭宏、麦井直樹「若年性皮膚筋炎/全身性強皮症における Nailfold Video Capillaroscopy の臨床的有用性」*小児リウマチ* 5、21-25、2014。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

**全身性強皮症 診断基準**

研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

## 研究要旨

現在本邦において用いられている全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)の診断基準は、1980年にアメリカリウマチ協会から発表された分類予備基準を基にして、自己抗体検査の項目を加えて2003年に作成されたものである。SSc分類予備基準は皮膚・肺の線維化病変に主眼を置き典型的なSScを抽出することを目的に作成されているが、皮膚硬化が軽度あるいは全く認められない早期例、一部の限局皮膚硬化型SSc、SSc sine sclerodermaを抽出できないことが欠点であった。その後、ELISA法による自己抗体検査の普及、および爪郭部毛細血管異常の診断的意義の確立を背景として、アメリカリウマチ学会と欧州リウマチ学会において早期診断に関する検討が進められるとともに、早期例・限局皮膚硬化型SSc・SSc sine sclerodermaにも高い感度と特異度を有する分類基準の作成が試みられ、2013年11月に両学会から共同で新しい分類基準が発表された。本邦では、それに先立ち2013年1月に早期診断基準案が作成されており、現在前向きにその有用性について検討中である。今回、本邦においても診断基準の改訂を行うこととなったが、欧米における新しい分類基準を参考に、先行して作成した早期診断基準案を考慮した上で、「医療費公費負担」の対象となる患者を抽出することを主目的として診断基準改定案を作成した。今後、この改訂案を基にして班員による議論を重ね、本邦における新しい診断基準を作成する予定である。

## A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)の診断基準としてこれまで国際的に広く用いられてきたのは、1980年にアメリカリウマチ協会(American Rheumatism Association: ARA)が作成した分類予備基準である。<sup>1</sup>本基準は発表論文中で derivation study と validation study のいずれにおいても高い感度と特異度を有することが確認されており、発表当初は非常に優れた基準と考えられていた。しかしながら、疾患特異抗体の同定とその検査法の進歩、および爪郭部毛細血管異常の診断的意義の確立を背景に、早期例および皮膚硬化が手指に限局する例の診断が可能となったことにより、本基準は早期例の診断には無力であり、限局皮膚硬化型 SSc(limited cutaneous SSc: lcSSc)の一部は診断できないことが明らかとなった。そのような中で2001年に LeRoy & Medsger による分類予備基準の改訂<sup>2</sup>、the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study<sup>3</sup>などを経て、2013年にアメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology: ACR)と欧州リウマチ学会(European League Against Rheumatism: EULAR)から共同で新しい分類基準が発表された。<sup>4,5</sup>この分類基準の特徴は、旧分類基準案が線維化の病態を重視したものであったのに対し、線維化・血管障害・免疫異常という SSc の主要3病態の全てがほぼ均等に含まれていることと、早期例・lcSSc・SSc sine scleroderma に対する感度と特異度が非常に高くなったことである。本基準の発表論文中では derivation study と

validation study のいずれにおいても高い感度と特異度があることが報告されており、またカナダのグループからの validation study でも同様の高い感度と特異度があることが報告されている。<sup>6</sup>

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

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

## B. 研究方法

2013年にACR/EULARから発表された分類基準はSSc定型例のみでなく早期例・lcSSc・SSc sine sclerodermaを含めてもSScに対して非常に高い感度と特異度を有しており、他の患

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

## C. 研究結果

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

### 1. 大基準について

現診断基準の「手指あるいは足趾を越える皮膚硬化」を「両側性の手指を越える皮膚硬化」と改訂した。2013 ACR/EULARの分類基準では“Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the

metacarpophalangeal joints (sufficient criterion)”とされている点、SSc 確実例では皮膚硬化は左右対称性に生じる点、足趾の皮膚硬化が手指の皮膚硬化に先行するような症例は極めて稀である点などを考慮して改訂を行った。

### 2. 小基準について

現診断基準の「手指に限局する皮膚硬化」は、2013 ACR/EULARの分類基準では“Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)”と記載されている。定義が明確にされているのが特徴である。改定案においてもこの点を踏襲する形式で、注釈に「1 MCP 関節よりも遠位にとどまり、かつPIP 関節よりも近位に及ぶものに限る」と説明を加えた。

現診断基準の「手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮 2、2 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く」の記載は、2013 ACR/EULARの分類基準では“Fingertip lesions”とまとめられており、“Digital tip ulcers”と“Fingertip pitting scars”に分類されている。これを参考にして「手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍 2、2 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く」と改訂した。

現診断基準の「両側性肺基底部の線維症」については、2013 ACR/EULARの分類基準では“Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease”とされ

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

る点も考慮して、改定案には含めないこととした。

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

今回新たに として「レイノー現象あるいは爪郭部毛細血管異常」を含めることとした。2013 ACR/EULAR の分類基準においてその高い感度の達成において、sclerodactyly と puffy finger が最も重要な項目で、その次に重要な項目がレイノー現象、爪郭部毛細血管異常、抗セントロメア抗体であることが示されている。<sup>6</sup>そこで、診断基準改定案にレイノー現象と爪郭部毛細血管異常を加えることとした。現診断基準では、手指硬化はあるが ~ を満たさない症例は SSc と診断されず、手指硬化があるので早期診断基準案の適応ともならない。そのような症例を SSc と診断できるよ

うにする目的でも、これらの項目を含める必要があると考えられる。「レイノー現象」と「爪郭部毛細血管異常」はそれぞれ別の項目とする案も考えたが、項目が多くなり繁雑になるのを避けるために「レイノー現象あるは爪郭部毛細血管異常」と一つにまとめた。「爪郭部毛細血管異常」については、注釈を付けて「肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる、またはcapillaroscopyで全身性強皮症に特徴的な所見が認められる」（早期診断基準案からの抜粋）と解説を加えた。また、早期診断基準案と同様に、爪上皮出血点とcapillaroscopy所見については典型例の写真を記載するようにした。

### 3. 除外基準について

大項目についてはこれのみでSScと認定することになるので、この項目を満たし得る他疾患、あるいは満たしていると誤認される可能性のある疾患を除外する必要がある。この点に関しては、2013 ACR/EULARの分類基準で“nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy”を除外するようにとの記載がある。これに準じて「除外基準」を設けた。なお、“erythromyalgia”についてはこのような病名の疾患はなく、どの疾患を意図したものが不明なので含めなかった。ここに含まれていないものとして、Crow-Fukase症候群

がときにSScに非常に類似した皮膚硬化を呈することがある。欧米では少ない疾患だが本邦ではときに経験するので含めることとした。また、Werner症候群もSScに類似した皮膚硬化を呈するため、追記した。

## D. 考案

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

## E. 結論

SScの診断基準改定案を作成した。今後、班員により改定案の妥当性について議論していく予定である。

## F. 文献

1. Preliminary criteria for the

classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980, 23: 581-590.

2. LeRoy EC, Medsger TA: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-1576.

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

4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE: 2013

classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-2747.

5. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-1755.

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

Res (Hoboken) in press

## G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 本邦において現在使用されている全身性強皮症診断基準(2003年10月作成)

\*\*\*\*\*

### 大基準

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化\*1

### 小基準

手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化

手指尖端の陥凹性瘢痕,あるいは指腹の萎縮\*2

両側性肺基底部の線維症

抗トポイソメラーゼ (Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体陽性

大基準、あるいは小基準 及び ~ の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

\*1 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する

\*2 手指の循環障害によるもので,外傷などによるものを除く

\*\*\*\*\*



表2 全身性強皮症 診断基準改訂案

### 大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

### 小基準

手指に限局する皮膚硬化\*1

レイノー現象、あるいは爪郭部毛細血管異常\*2

手指尖端の陥凹性癒痕、あるいは指尖潰瘍\*3

両側下肺野の間質性陰影

抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ ) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 抗体のいずれかが陽性

### 除外基準

以下の疾患を除外すること

腎性全身性線維症、汎発型限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、ポルフィリン症、

硬化性萎縮性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症、Crow-Fukase 症候群、Werner 症候群

### 診断の判定

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

### 注釈

\*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 で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる##

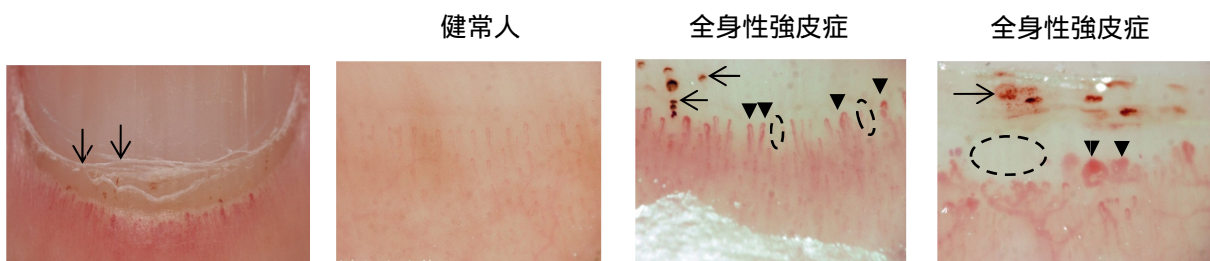
\*3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

# 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



# 全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する クリニカルクエスチョンの作成と重症度基準の検討

研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>冲山奈緒子</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

## 研究要旨

皮膚硬化は、全身性強皮症における中心的な症状であるが、その治療には確立したものはなく、状況に応じた判断が必要とされる。本邦における全身性強皮症診療ガイドラインは、2010年に厚生労働省研究班によって作成され、国内において本症の診療に広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在するため、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれていた。このような目的から、新たに作成するガイドラインにおける皮膚硬化に対するクリニカルクエスチョンを作成した。また、本症の皮膚硬化に関する重症度基準についても、検討を加えた。

## A. 研究目的

全身性強皮症は、全身の諸臓器の線維性硬化性変化を主徴とする膠原病であるが、中でも、皮膚硬化は、その代表的な症状である。皮膚硬化は通常肢端よりはじまり、皮膚硬化の範囲は、肘や膝を越えて中枢にまで及びまん皮膚硬化型と硬化がそれよりも遠位に留まる限局皮膚硬化型に分類される。また、皮

膚硬化の時期は、初期の浮腫性硬化を主体とする浮腫期、続いて硬化性変化が前景となる硬化期、さらには萎縮性変化が主体となる萎縮期に分類される。全身性強皮症の皮膚硬化の診療にあたっては、このような病型や病期などを考慮に入れた上で、各人に最適な治療法を選択する必要がある。全身性強皮症は、いまだに根治療法ばかりか皮膚硬化を改善す

る標準的な対症療法も確立していないことから、その治療の選択に迷う場合も多く、客観的な立場から包括的にまとめられて、誰もが簡単に参照できる診療ガイドラインが望まれる。特に、全身性強皮症は、希少疾患であるため、すべての医師がその診療に十分習熟しているとはいえないため、この診療ガイドラインは、エビデンスに基づいた標準医療を行う上で重要な位置づけにある。

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

## B. 研究方法

クリニカルクエスチョンの作成にあたっては、前回のガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンを参考にしつつ、その後国内外で使用されるようになりつつある薬剤について、本研究班の研究者ならびにその関連する専門家の意見を集約し、作成することにし

た。

また、本症の重症度基準についても同様に検討を加えた。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

## C. 研究結果

前回の全身性強皮症診療ガイドラインにおいて作成された「皮膚硬化」に関するクリニカルクエスチョンとその推奨文および推奨度は、以下のとおりである。

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

●推奨文： MRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用である。

推奨度 A

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

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

推奨度 C1

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

推奨文： 副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用である。

推奨度 B

Q04 副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

推奨文：副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターする。

推奨度 B

Q05 D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと考えられている。

推奨度 C2

Q06 シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に考慮してよい。

推奨度 B

Q07 メソトレキサートは皮膚硬化に有用か？

推奨文：メソトレキサート(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 C1

Q08 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノレートモフェティルは、それぞれの有効例は報告されているものの、皮膚硬化に対する有用性は確立されていない。

推奨度：シクロスポリン C1、タクロリムス C2、

アザチオプリン C2、ミコフェノレートモフェル C1

Q09 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性が確立している薬剤はない。

推奨度：インターフェロン C2、インターフェロン D、ミノサイクリン C2、トラニラスト C2、イマチニブ C1、ビタミン D1 C1、リツキシマブ C1、免疫グロブリン大量静注療法 C1

Q10 造血幹細胞移植は皮膚硬化に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、重篤な副作用や治療関連死亡率も高いことから、現段階では実験的治療であり、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは推奨されない。

推奨度 C1

Q11 紫外線療法は皮膚硬化に有用か？

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る。

推奨度 C1

Q12 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る。

推奨度 B

これらのクリニカルクエスチョンのうち、CQ1-CQ8 は、現在においても変更する必要の

ないクリニカルクエスチョンと考えられたので、現在のままを用いて、推奨文および推奨度に変更がないかどうかを検討することとした。免疫抑制薬の種類がこのままでよいかどうかは今後のさらなる検討が必要かもしれない。

CQ9 に関しては、近年生物学的製剤や低分子の分子標的薬をはじめとして様々な開発の進んでいる分野である。このため、クリニカルクエスチョンをいくつかにわけることとした。

CQ10 および CQ11 も、CQ1-CQ8 と同様に、そのまま用いて、推奨文や推奨度に関して新たに変更が必要かどうかを今後検討することとした。

CQ12 はリハビリテーションについてであり、これは別項にて新たに作成することとなったので、本項からは除外した。

以上より、以下のようなクリニカルクエスチョンを用意することになった。

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

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？

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？

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？

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？

用か？

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？

CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？

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？

CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

CQ14 紫外線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

今後、これらのクリニカルクエスチョンに関して、従来と同じものも含めて、文献等のエビデンスを集めて、推奨文と推奨度、さらにその理由を提示していく予定である。

一方、重症度分類については、前の診療ガイドラインに基づき、MRSS によって、

0 normal

1-9 mild

10-19 moderate

20-29 severe

>30 very severe

の 5 段階に分類することが提唱されている。

今回の改訂に当たっては、これを暫定的に採用し、その妥当性について、今後検討を加えていくこととした。

## D. 考案

全身性強皮症は、皮膚および内臓諸臓器に様々な症状を呈する全身性疾患である。本症の根治的な治療法はいまだに存在しないが、皮膚硬化をはじめとする個々の症状に対して、各人の症状や病期にあわせて、きめこまやかに治療することによって、生命予後のみならず生活の質（quality of life: QOL）をも大きく改善することが可能と考えられる。しかしながら、このような多彩な症状に対してこれまでに報告されている数多くの治療の中で何が本当に有用なのかを判断することは必ずしも容易ではない。また、個々の医師の経験を越えて客観的な科学的エビデンスに基づいた医療（evidence-based medicine: EBM）に対するニーズも高まっていることから、本症についてもそのような診療を実践するための治療指針の重要性はさらに高まっている。

国内外における全身性強皮症の治療指針としては、ここ最近においては、本邦における診療ガイドラインのほかに、ヨーロッパリウマチ学会（European League Against Rheumatism: EULAR）によるリコメンデーションが発表されている<sup>2)</sup>。本邦ガイドラインと EULAR リコメンデーションは、当然のことながら多くの部分で一致しているが、いくつかの相違点も存在する。大きな違いとしては、本邦ガイドラインには 81 個の CQ があるのに対して、EULAR リコメンデーションは 14 のみしかない。すなわち、本邦ガイドラインでは、包括的な指針の作成を目指し、可能な限り多くの治療上のオプションを提示しようとしているのに対し、EULAR リコメンデーションはエビデンスやコンセンサスから完全に確立さ

れているもののみを提示しているためである。今回の改訂においても、皮膚硬化だけでなく多くの項において、さらにクリニカルクエスチョンが増えると考えられるため、これまで以上に包括的なガイドラインとなり有意義に活用されることが期待できる。

また、強皮症の臨床症状には少なからず人種差があることが知られており、また各国においてそれぞれ医療状況も異なっているため、そのような点から具体的な内容に差異が生じることも当然ともいえる。日本人におけるエビデンスも勘案したガイドラインは本邦でしか作成されないため、このような見地から、本症において診療上問題となる点を網羅した本邦のガイドラインを作成し、またタイムリーに改訂していくことは、国内における本症の診療の質を確保する上で非常に意義が高いと考えられた。重症度基準についても、同様に本邦の患者を対象にしたものが必要であると考えられる。

## E. 結 論

全身性強皮症診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンおよび重症度基準を作成した。今後、国内外の文献を渉猟し、エビデンスに基づいた推奨文および推奨度を作成する予定である。

## F. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会 全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年
- 2) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J,

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

## **G. 研究発表**

1. 論文発表
2. 学会発表

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

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





## 全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン

研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>高木香恵</b>	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師
協力者	<b>栃本明子</b>	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教
協力者	<b>樋口智昭</b>	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床修練生
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

全身性強皮症の3-10%には、進行する腎障害を合併すると米国では報告されている。本邦では、5%以下の症例に合併し、極めて稀な合併症と考えられている。しかしながら、腎障害が合併すれば、腎不全に進行することが多く、生命予後に関わる合併症である。治療薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が推奨されており、発症早期からの投与が必要である。早期発見のための診療ガイドラインの作成としてMINDSをもちいたclinical question（CQ）を作成した。また、重症度分類としては、eGFRを用いた分類を考案した。

### A. 研究目的

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

（GFR）が低下する前に、ACEIを投与できれば、腎不全と透析を回避することができる。しかし、診断が遅れてACEIでの治療開始が遅くなれば、腎予後にかかわってくる。そこで、早期発見のための診療ガイドラインおよび重症度分類を作成する。

### B. 研究方法

診断および治療のガイドラインとして、必

要な clinical question (CQ)を作成する。

(倫理面への配慮)

患者の臨床データは用いないため、倫理面への配慮は特になし。

## C. 研究結果

### 1. 重症度分類の作成

下記の表1のようにシスタチンCを指標とした推定糸球体濾過量(eGFR)を基準に定義した。

表1 腎障害の重症度分類

eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) *	
1. Normal	90以上
2. Mild	60から89
3. Moderate	45から59
4. Severe	30から44
5. Very severe	29以下または 血液透析導入

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

\*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)

### 2. clinical question (CQ)の作成

CQ 1: SScの腎障害は、すべて強皮症腎(SRC)とよばれる病態と考えて良いか？

CQ2: SRCの定義は何か？

CQ3: 血圧が正常であってもSRCと診断することは可能か？

CQ4: SRCを予測する因子あるいは臨床症状は何か？

CQ5: SRCにおける重症度や予後を決定する因子は何か？

CQ 6: SRCの治療に用いられる薬剤は何か？

CQ7: SRCの予防にACE阻害薬は有用か？

CQ8: SRCにおける血液透析は有用か？

CQ9: SRCの腎移植療法は有用か？

上記のCQを作成した。

## D. 考案

重症度分類に関しては、前回の厚労省強皮症班での基準は、蛋白尿とクレアチニンで決められていた。全身性強皮症に合併するSRCの場合には、蛋白尿を呈することは少ない。また、クレアチニンは、筋肉量と相関することより、シスタチンCを用いる指標に変更した。これにより、重症度は、糸球体濾過量にて評価することにした。

CQの作成は、SRCの定義と治療方法に関して、専門医でない内科医に理解できるように設定した。今後のこの研究班で、CQの回答、解説を作成する。

## E. 結論

今年度の達成目標である重症度分類と診療に関するCQを設定した。

## F. 文献

1. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952;1:68
2. Mpofu S, Costantino JP, Shapiro AP, et al. An unusual cause of acute renal failure in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1133-1134.
3. 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;115:352-357
4. Suzuki S, Yonekawa, Kuwana M, Hayashi Y, Oka, Kawaguchi Y, Suzuki N, Nishino I. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation. *J Neuroimmunol* 274:202-208, 2014
5. Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka Y, Ishigooka J. New-onset psychiatric disorders after corticosteroids therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case-series study. *J Neurol* 261:2150-2158, 2014

## G. 研究発表

1. 論文発表
1. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated with rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology* 53:2196-2203, 2014
2. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Ota Y, Kataoka S, Kawasumi H, Yamanaka H. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting with Erosive Arthritis: Association with Low Levels of Ferritin and IL-18. *Arthritis Care Res* 66:642-646, 2014
3. Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Gono T, Furuya T, Nishino I, Yamanaka H. Positive association between *C8orf13-BLK* polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population. *PLoS One* 9:e90019, 2014
4. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, Japan MCTD study group. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatol* 24:788-792, 2014
5. Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Katsumata Y, Hanaoka M, Kataoka S, Yamanaka H. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis. *Biomed Res Int* 2014:815245, 2014
6. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O,

Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F,  
Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K.  
Serum adhesion molecule levels as  
prognostic markers in patients with early  
systemic sclerosis: a multicenter,  
prospective, observational study. **PLoS One**  
9:e88150, 2014

2. 学会発表  
該当なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**  
該当なし



# 全身性強皮症 消化管 重症度分類・診療ガイドライン

研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科 教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

## 研究要旨

今回、全身性強皮症の消化管病変に関する重症度分類を作成し、種々の消化管病変に対応すべき治療ガイドラインの元となる Clinical Question (CQ) を提示した。

### A. 研究目的

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つである。今回、治療の指針となる消化管病変の重症分類を明確にし、病態や病状に応じ現行の種々の治療法を中心に、今後、治療ガイドライン作成のための Clinical Question (CQ) を提示することを目的とした。

### B. 研究方法

重症度分類に関しては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病院解明と来ん知的治療法の開

発」強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版（作成総括責任者：竹原和彦、佐藤伸一）を基に、さらに書いてしたものを作成した。

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

### C. 研究結果

- 1) 全身性強皮症・消化管の重症度分類
  - (1) 上部消化管病変
    - ・Normal : 正常
    - ・Mild : 食道下部蠕動運動低下（自覚症状なし）

- ・ Moderate：胃食道逆流症（GERD）
  - ・ Severe：逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
  - ・ Very Severe：食道狭窄による嚥下困難
- （ 2 ）下部消化管病変
- ・ Normal：正常
  - ・ Mild：自覚症状を伴う腸管病変（治療を要しない）
  - ・ Moderate：抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
  - ・ Severe：吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
  - ・ Very Severe：中心静脈栄養療法が必要
- 2 ) 全身性強皮症・消化管の Clinical Question ( CQ )
- （ 1 ）上部消化管治療・・・蠕動運動低下に対して
- CQ1 上部消化管蠕動運動低下に生活習慣の改善は有用か。
- CQ2 上部消化管蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。
- CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬（PPI）は有用か。
- CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か。
- CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か。
- （ 2 ）上部消化管治療・・・狭窄に対して
- CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か。
- CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か。
- （ 3 ）下部消化管・・・蠕動運動低下に対

して

- CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か。
- CQ9 小腸・大腸の蠕動運動低下に食事療法は有用か。
- CQ10 小腸・大腸の蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。
- CQ11 小腸・大腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か。
- CQ12 小腸・大腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か。
- CQ13 小腸・大腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か。
- CQ14 小腸・大腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か。
- CQ15 腸管嚢腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か。
- CQ16 小腸・大腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か。
- （ 4 ）下部消化管・・・狭窄・閉塞に対して
- CQ17 下部消化管の通過障害に手術療法は有用か。
- CQ18 下部消化管の通過障害に在宅中心静脈栄養は有用か。

## D. 考案

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

種々の治療法が行われている。今回のCQを中心に、有効性のエビデンスを検証しながら、さらに有効性の高い治療法が開発されれば、それらも追加するという方向で消化管病変に関する治療ガイドラインを作成する予定である。

## E. 結論

今回、全身性強皮症の重症度分類を、上部消化管と下部消化管分けて作成した。さらに、現行の治療情報を基に消化管病変に対するCQも作成し、今後は、これらの治療法に関するエビデンスを検証する。

## F. 文献

1. Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Rheumatic Dis Clin North Am 1996, 22:797-823.
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 sidease. Arch Inten Med 1995, 155:2165-73

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

## 2. 学会発表

瀬川誠司、後藤大輔、堀越正信、飯塚 晃、松本 功、住田孝之:間質性肺炎合併強皮症患者における NKT 細胞の機能解析, 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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



## 肺高血圧症及び心臓病変 重症度分類及びCQ

研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>牧 尚孝</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	<b>稲葉教郎</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	<b>八尾厚史</b>	東京大学保健・健康推進本部 講師
協力者	<b>網川弘一郎</b>	東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任教授
協力者	<b>小室一成</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成にあたり、2010年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考にして肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQを作成した。肺高血圧の重症度分類は前回のもので変更はないが、新たに肺高血圧の定義を付記した。肺高血圧の診断に際しては、心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めることとした。心臓病変の重症度分類も原則前回のを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。CQについても前回のを踏襲しながら、新しい知見を反映できる内容とした。

### A. 研究目的

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは現在の医療現場の状況を認識した上で、診療上の疑問点・問

題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針を提示することを目的としている。肺高血圧及び心臓病変は全身性強皮症の生命予後を規定しうる重大な合併症である。

このため、重症度を正確に把握して早期に適切な治療介入を行うことが重要であり、一般臨床医でも分類しやすい簡便な重症度分類となるよう心がけた。CQについては日常臨床に役立つよう、実際の医療現場で遭遇するであろう問題点を取り上げた。

## B. 研究方法

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

## C. 研究結果

### 1. 肺高血圧症

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

肺高血圧症についてのCQを以下に記す。

- CQ1 全身性強皮症における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？
- 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？
- 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？
- CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？
- CQ5 SSc-PAHのスクリーニングに運動負荷心エコーは有用か？

- CQ6 全身性強皮症に伴うPHの中で、肺静脈閉塞症(PVOD)の合併頻度は？その鑑別法は？
- CQ7 全身性強皮症に伴うPHの予後を規定する因子は？
- CQ8 SSc-PAHに対して支持療法は必要か？
- CQ9 全身性強皮症に伴うPHに免疫抑制療法は有用か？
- CQ10 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいはWHO機能分類Ⅱ度の症例に対して薬剤介入するべきか？
- CQ11 WHO機能分類Ⅱ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？
- CQ12 WHO機能分類Ⅲ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？
- CQ13 WHO機能分類Ⅳ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？
- CQ14 SSc-PAHに対して初期併用療法は有用か？
- CQ15 SSc-PAHの治療目標は？
- CQ16 間質性肺病変に伴うPH(ILD-PH)の場合に肺血管拡張薬を使用するべきか？
- CQ17 SSc-PAHやILDに対して肺移植は有用か？
- CQ18 SSc-PAHに対してイマチニブは有用か？
- CQ19 SSc-PAHに対してリツキシマブは有用か？

### 2. 心臓病変

心臓病変の新たな重症度分類を表2に示した。これについても原則前回のを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害

が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。拡張障害は心エコーにおける拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比  $E/e' > 15$  と定義した。

心臓病変についてのCQを以下に記す。

CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？

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？

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？

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？

CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変にACE阻害薬は有用か？

CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？

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？

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？

## D. 考案

肺高血圧症は主として肺動脈性肺高血圧症を念頭において重症度分類を行ったが、強皮症患者は肺静脈閉塞症や間質性肺疾患に伴う肺高血圧を合併することも多く、診療に当たっては注意が必要である<sup>1)-3)</sup>。これらについてはCQで取り上げることにより理解を促すこととした。また、心臓病変については合併頻度が高いとされている拡張障害を新たに重症度分類に取り入れた。先にも述べたように重症度分類は広く一般臨床医が行えるよう、

自覚症状・心電図・心エコー所見からの分類とした。一方、心臓病変を評価するのに有用な心臓MRIなどの諸検査については、CQで取り上げて解説を加えることとした。

## E. 結論

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

## F. 文献

- 1) Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J.* 2009; 34(2) : 371-9.
- 2) Günther S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(9) : 2995-3005.
- 3) Mathai SC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(2) : 569-77.

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
1. 学会発表  
なし

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

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

## 全身性強皮症肺病変（間質性肺疾患）の重症度分類の作成

研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

全身性強皮症（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患（ILD）で、予後規定因子としてきわめて重要である。ILDの経過は多様で、末期肺病変まで進行する例は半分以下である。初診時から進行しない例から数年の経過で呼吸不全に陥る例まで幅広い。そこで、末期肺病変への進展あるいは生命予後不良例の予測に有用な重症度分類案を策定した。文献検索からSSc-ILDの長期予後に有用な臨床所見、を抽出し、それらの中から、わが国のSSc診療施設で広く実施可能、かつ複数の研究で予後予測因子として同定されている胸部高解像度CT（HRCT）所見と肺機能検査を選択した。その上でHRCTにおける病変の広がりと努力性肺活量（FVC）を組み合わせた第1案と、FVCのみを採用した第2案を策定した。今後、単施設あるいは多施設での履歴的研究によりこれら重症度分類案の検証が必要である。

### A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患で、予後規定因子としてきわめて重要である。おもに支持療法の進歩によりSScの生命予後は改善傾向にあるが、死因に占めるILDの割合はむしろ増えている。ILDの経過は多様で、初診時から全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅

広い。ただし、特発性肺線維症にみられる急性増悪や皮膚筋炎など他の膠原病に伴う急速進行性の経過を呈することはない。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努力肺活量（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<sup>1)2)</sup>。拘束性換気障害は発症早期（2-5年以内）に低下し、それ以降

は低下が緩徐になるか安定する<sup>1)3)</sup>。胸壁の皮膚硬化の改善、気腫性変化の拡大により経時的に FVC が改善する場合もある。

SSc における ILD は線維化、構造改変が主体のため、進行すると機能回復は不可能である。そのため、機能障害が進行する前に予後不良の進行例を見極め、適切な治療介入することが理想である。そこで、重症度分類を策定するに当たっては、評価時の機能障害の程度より、将来的な末期肺病変への進展、あるいは生命予後不良を勘案することが重要と考えた。そこで、過去の SSc に伴う ILD を主題とした報告の中で長期予後を予測する臨床所見を解析した報告を抽出し、それに基づく重症度分類の作成を試みた。

## B. 研究方法

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) を用いて systemic sclerosis または scleroderma と interstitial lung disease で論文を検索した、総説 (review)、症例報告 (case report/case series)、言語が英語以外の論文を除外した。抽出されたすべての論文の抄録をから SSc における ILD の予後予測因子を扱ったものを選び、全文を入手した。最終的に、それら報告に基づいた重症度分類案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究はオンライン上に公開されている情報をもとに実施したため、倫理面への配慮は不要である。

## C. 研究結果

2014年11月10日時点でPubMedでsystemic sclerosis/sclerodermaとinterstitial lung diseaseで検索した1226件の論文のうち、ILDの予後予測因子を主題とした61件の論文が抽出された。履歴的研究が92%と大半を占め、エンドポイントとして死亡、末期肺病変、拘束性換気障害の進行が用いられていた。以下に主な予後予測因子の概要をまとめた。

### 1) 背景因子

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<sup>1)</sup>、びまん皮膚硬化型(dcSSc)/限局皮膚硬化型病型(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抗体を含めた自己抗体の有無で予後に差はない。dcSSc早期例でその後のFVC低下リスクが高いことが示されている<sup>4)</sup>。

### 2) 自覚症状

各種dyspnea index(Mahler、Borg、Saint George、MMRCなど)、HAQ-DI、SF-36、咳の頻度と程度は評価時のFVCと相関するが、進行予測には有用でない<sup>5)6)7)</sup>。

### 3) 6分間歩行試験(6MWT)

6MWTでは歩行距離のみならず動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の低下度、終了後の回復時間など多くの情報が得られるが、生命予後との相関が示されているのは最低SpO<sub>2</sub>のみである。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<sup>8)</sup>。

### 4) 肺機能検査

FVC、DLCOともに低酸素血症の程度と相関する<sup>9)</sup>。FVCが70%未満ではその後の死亡リスクが2.1倍高く、生命予後不良を予測する

よい指標である<sup>10)</sup>。しかし、早期例では FVC は正常範囲にとどまることから、経時的な FVC 測定が予後予測に有用である<sup>11)</sup>。6 ヶ月の測定間隔で 5%以上低下する場合はその後に末期肺病変へと進行するリスクが高い。

#### 5) 胸部高解像度 CT (HRCT)

SSc-ILD 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 (NSIP) パターンを呈する。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 FVC や DLCO 低下と相関する<sup>12)</sup>。さらに、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<sup>3)</sup>、その後の肺機能低下を予測するよい指標である<sup>13)</sup>。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<sup>14)15)16)17)</sup>。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<sup>18)19)</sup>、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<sup>10)20)21)</sup>。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<sup>10)</sup>。HRCT 上の病変が 20% を越える、または FVC70%未満を extensive stage と呼び、それを満たさない limited stage に比べて死亡リスクが 3.5 倍高い。

#### 6) 気管支肺胞洗浄液 (BALF)

BALF 回収細胞数の増加はあっても軽度のことが多く、その後の進行度と相関しない。分

画では好中球、好酸球、リンパ球の増加がみられることがあるが、それらも ILD 進行予測にならない<sup>22)23)24)</sup>。シクロホスファミド (CYC) 有効例でも、治療前後で BALF 所見に変化はなく、治療効果の判定にも有用でない<sup>25)</sup>。ただし、BALF 中の B 細胞比率、IL-2、TNF- $\alpha$ 、CXCL11 の増加はその後の FVC 低下と関連する<sup>26)27)28)</sup>。

#### 7) 血中バイオマーカー

KL-6 と SP-D とともに呼吸苦の程度や FVC との関連に乏しい<sup>29)</sup>。また、SP-D は FVC 低下の予測に有用でない<sup>30)</sup>。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<sup>29)</sup>。これまで FVC 低下予測に有用な血中バイオマーカーとして CRP、CA15.3、IL-6、CCL18、COMP が報告されている<sup>31)32)33)34)35)</sup>。

#### 8) その他の評価法

肺生検組織では、IcSSc に限定した報告で UIP の方が NSIP より予後不良の傾向が示されている<sup>36)</sup>。<sup>67</sup> ガリウムシンチグラムは予後予測に有効との報告はない。肺エコーでの B line またはコメットサインが線維化検出に有用で、早期例での予後予測に有用な可能性が示されている<sup>37)38)</sup>。その他、<sup>99m</sup>Tc-DTPA 肺クリアランス<sup>39)</sup>、呼気中の一酸化窒素濃度<sup>40)</sup>、HGF 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型<sup>41)</sup> が FVC 低下予測に有用との報告がある。

#### 9) 重症度分類案

以上の研究を踏まえて長期予後を反映した重症度分類案の作成を試みた。表 1 に SSc-ILD の生命予後、末期肺病変への進展、FVC 低下を予測する因子をまとめた。これらの因子の中で、わが国の SSc 診療施設で広く実施可能、

かつ複数の研究で予後予測因子として同定されているものとして胸部 HRCT 所見と肺機能検査 (FVC) が挙げられた。HRCT の画像ソフトウェアを用いたスコアリングは一般化し難いため、最も単純かつ再現性が高いことが示されている Goh らが提唱した病変の広がり<sup>10)</sup>を採用することが適切と考えられた。この基準によれば、病変の広がりが 20%を越えると死亡リスクが 2.5-3 倍高まる。すりガラス影が主体の早期例の場合は FVC 低下を伴わないケースが多いことから、FVC より HRCT 所見を上位に設定することで幅広く予後不良例を取り込むことができる。そこで、Goh らの提唱した FVC と HRCT 上の病変の広がりを組み合わせたステージング<sup>10)</sup>に準じた第 1 案を作成した (図 1)。ただし、HRCT の読影が全ての SSc 診療に携わる医師に受け入れられるかには疑問があり、HRCT による病変の広がりを除いた FVC のみの第 2 案も作成した (図 2)。この場合、FVC70%以外に長期予後予測での有用性が示されているカットオフがないため、便宜的に検査としての基準値として用いられている 80%を採用した。

## D. 考案

今回、文献検索から SSc-ILD の長期予後を勘案した重要度分類案を作成した。SSc-ILD の中でも末期肺病変まで進行して生命予後を悪化させるケースは 1/3 に過ぎないことから、これら予後不良例の抽出が治療適応や治療薬の選択など診療においてきわめて重要である。そこで、評価時点での非可逆性の機能障害より、将来的な予後予測における有用性を重視

した。SSc-ILD の予後予測因子として報告されている項目の中で、診療の場で広く普及している肺機能検査 (スパイロメトリー) と胸部 HRCT を用いた実践的な分類案を策定した。今後は、単施設あるいは多施設での履歴的研究により、それぞれの案の有用性を検証し、どちらを採用するかを決めるべきである。SSc-ILD の長期予後を予測する臨床所見に関する質の高い前向き研究がほとんどなかったから、わが国で作成した重症度分類の有用性を前向きに検討する検証試験を実施し、世界に発信することが望まれる。

## E. 結論

文献検索から長期予後を勘案した SSc-ILD の重要度分類案を作成した。今後、これら分類案の検証を行う必要がある。

## F. 文献

1. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283-9.
2. 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.
3. 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.



4. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J* 2010; 35(1): 112-7.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax* 2009; 64(7): 626-30.
9. Hudson M, Assayag D, Caron M, et al. Comparison of different measures of diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(10): 1467-74.
10. 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.
11. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): R166.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Mittoo S, Wigley FM, Wise R, et al. Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 4195-202.
  25. Schmidt K, Martinez-Gamboa L, Meier S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4): R111.
  26. De Santis M, Bosello SL, Peluso G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2012; 6(1): 9-17.
  27. Sfriso P, Cozzi F, Oliviero F, et al. CXCL11 in bronchoalveolar lavage fluid and pulmonary function decline in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(2 Suppl 71): S71-5.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5): 1685-93.
  31. Hesselstrand R, Andréasson K, Wuttge DM, et al. Increased serum COMP predicts mortality in SSc: results from a longitudinal study of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(5): 915-20.
  32. 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.
  33. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40(4): 435-46.
  34. Celeste S, Santaniello A, Caronni M, et al. Carbohydrate antigen 15.3 as a serum biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Eur J Intern Med* 2013; 24(7): 671-6.

35. Cappelli S, Guiducci S, Bellando Randone S et al. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 236-43.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, et al. Association of hepatocyte growth factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(8): 2465-72.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Kuwana M. Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol*. In press.

### 2. 学会発表

桑名正隆: 膠原病における肺障害. 第 58 回日本リウマチ学会総会 (東京). 2014. 4.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図 1. 胸部 HRCT による病変の広がり と FVC の組み合わせを採用した SSc-ILD 重症度分類 (第 1 案)。

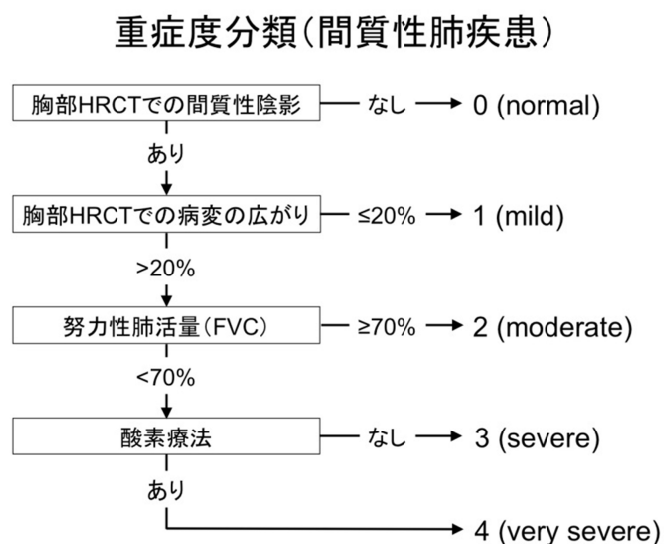


図 2. FVC のみを採用した SSc-ILD 重症度分類 (第 2 案)。

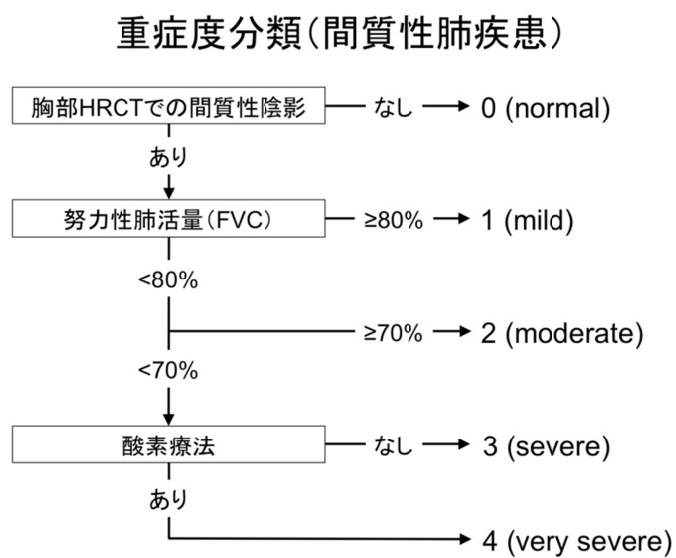


表 1. SSc-ILD の進行を予測する因子

生命予後不良	男性
	黒人 > 日本人
	心筋病変の併発
	HRCT での病変の広がり
	FVC
	HRCT/FVC によるステージング
	6MWT 中の最低 SpO <sub>2</sub>
末期肺病変への進展	黒人 > 日本人
	HGF 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型
FVC 低下	dcSSc 早期
	HRCT での線維化所見
	BALF 中の B 細胞比率、IL-2、TNF- $\alpha$ 、CXCL11
	CRP、CA15.3
	血中 IL-6、CCL18(5)、COMP
	99mTc-DTPA 肺クリアランス
	呼気中の一酸化窒素濃度
	HGF 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型

## 全身性強皮症診療ガイドライン 7. 血管病変の改訂作業

研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

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

#### A. 研究目的

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

強皮症研究班では2004年11月に班研究として「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成・公表したが、これに2002年に作成した診断基準を加え、さらに治療の進歩を盛り込んだものを2007改訂版とし、一般臨床の場に提供した。さらに3年後の2010年、欧米で多数のコントロール試験が行

われ、EBMに基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた状況を見て、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会によりEBMに基づいたガイドラインが全く新たに作成された。この2010年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ)に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

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

周知に努めたい。本研究分担者は血管病変を担当する。

## B. 研究方法

2010年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、各臓器病変の担当委員が治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、それぞれのCQに解答するため、国内外の文献や資料を網羅的に収集し、「エビデンスレベルの分類基準」に従ってレベルⅠからⅥまでの6段階に分類した(表1)。

続いて、レベル分類した文献をもとに、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQに対する推奨文を作成した。さらに、Minds診療グレード(表2)に基づいて各推奨文の推奨度をAからDまでに分類した。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載した。例えば文献的な推奨度と委員会が考える推奨度が異なる場合は、エキスパートオピニオンとして「文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした」といった注釈を付けている。

最終的に各主要臓器病変の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述のCQをこのアルゴリズム上に位置づけた。原則として判断に関する項目は印、治療行為に関する項目については印で示している。

2010年度版ガイドラインのCQは以下の

通りである。

- CQ1. 禁煙は血管病変に有用か？
- CQ2. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？
- CQ3. 抗血小板薬あるいはペラプロストナトリウムは血管病変に有用か？
- CQ4. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？
- CQ5. アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は血管病変に有用か？
- CQ6. 抗トロンピン薬は血管病変に有用か？
- CQ7. ボセンタンは血管病変に有用か？
- CQ8. シルデナフィルは血管病変に有用か？
- CQ9. 高圧酸素療法は血管病変に有用か？
- CQ10. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？
- CQ11. 交感神経切除術は血管病変に有用か？
- CQ12. 交感神経ブロックは血管病変に有用か？
- CQ13. スタチンは血管病変に有用か？
- CQ14. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は？

各CQの推奨文や解説は別紙に添付する。

(倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

## C. 研究結果

今年度は前述のように、2010年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、まずCQの見直しを検討した。



本研究分担者は、近年の血管病変に関する研究論文の傾向を考慮して(Herrick AL, Curr Rheumatol Rep 2013; Moran ME, J Wound Care 2014)、CQ15 として「上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？」を追加することを提案する。

最終的に厚生労働省強皮症調査研究班の班員および強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会にて是非について検討される見込みである。

## D. 考案

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

来年度以降、最新のエビデンスをもとに各 CQ の推奨文や解説の改訂を行う。Minds 診療グレードが改訂し大幅に改変されているため(表 3)、各推奨文の推奨度をそれにあわせて

変更する必要がある。

## E. 結論

3 年間で全身性強皮症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

## F. 文献

1. Herrick AL: Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. Curr Rheumatol Rep 2013;15:303.
2. Moran ME: Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. J Wound Care 2014;23:510-516.

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 26 年度 班会議

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1; エビデンスのレベル分類

エビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表 2; 旧 Minds 推奨グレード

推奨グレード	内 容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

表 3; 新 Minds 推奨グレード

**2) 推奨の強さの提示**

推奨の強さの提示は、あらかじめスコープに記載してある方法で、ガイドライン作成グループが決定する。推奨の強さは、「1」：強く推奨する、推奨の強さ「2」：弱く推奨する(提案する)の2通りで提示されることが多い。どうしても推奨の強さを決められないときには、「なし」とし、明確な推奨ができない場合もある。推奨文は、上記推奨の強さ「1」にエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記し、以下のように記載する。

例) 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する (1A)  
 = (強い推奨, 強い根拠に基づく)

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

3) 患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する (2D)  
 = (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)

4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する (1B)  
 = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

# 全身性強皮症のリハビリテーションにおける障害像と効果的アプローチの検討

研究協力者	<b>妻井直樹</b>	金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>大島幸恵</b>	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

## 研究要旨

全身性強皮症は手指をはじめ四肢・体幹の皮膚硬化や手指などの皮膚潰瘍による痛みにより日常生活活動や家事動作などの日常生活関連動作に支障をきたす場合がある。そのリハビリテーションの効果についてはガイドラインには明確に示されていない。今回、全身性強皮症のリハビリテーションにおける障害像を示し、それに応じたりハビリテーションとその効果を示した。

### A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) では、血管病変である指尖部や手指関節背側部、足部などに難治性の皮膚潰瘍と線維化病変である手指をはじめ、びまん性皮膚硬化型では四肢や体幹・顔面に生じる皮膚硬化により関節の動きが制限、さらに間質性肺炎や肺高血圧症による息切れにより日常生活活動が制限される患者を多く経験する。本邦においてもその治療は、強皮症ガイドラインにより、症状に応じた適切な治療

が行われているが、リハビリテーションに関しては明確となっていない(1)。今回はSScのリハビリテーションにおける障害像を示し、これまでに報告されたりハビリテーションアプローチを紹介する。

### B. 研究方法

これまで報告された文献をもとにSScの日常生活活動や日常生活関連動作に影響を及ぼす症状とその症状がもたらす機能障害を抽出

し、列挙した機能障害より SSc のリハビリテーションにおける障害の構造を提示する。

次に、列挙した機能障害に対応したリハビリテーションの報告を抽出する。

今回は具体的な症例提示は行わない。

## C. 研究結果

SSc の日常生活活動や日常生活関連動作に影響を及ぼす症状とその症状がもたらす機能障害を図に示す。しかし当然のことであるが、SSc は病型や個々の症例にみられる症状に応じてリハにおける問題点も異なってくることを認識しておくことが重要である。リハに処方する病型ではびまん皮膚硬化型 SSc (diffuse cutaneous SSc; dcSSc) が多い。問題点は第一に、皮膚硬化や皮膚潰瘍によって制限される手指を中心とした関節可動域制限や筋力低下、巧緻運動障害が主要な問題点である。我々が SSc の活動制限を調査した結果(表 1)からは、具体的に、缶ジュースのふた開け、ペットボトルのふた開け、ビンのふた開けなど手指の力が必要な動作、そして針に糸を通す、財布から小銭を出すといった巧緻運動動作が困難であった(2)。皮膚硬化が四肢・体幹におよぶ場合は大関節や体幹にも ROM 制限がみられる。下肢に皮膚硬化がみられる場合、しゃがみ姿勢や正座などが困難になる。

第二に、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。顔面にみられる ADL 制限を表 2 に示す。口を大きく開ける、おすしを 1 口で食べる、歯の治療を受けるといった開口制限に対する訴えが

多い(3)。

第三に、間質性肺炎や肺高血圧症といった症状がみられる場合は呼吸障害が問題となってくる。具体的には、掃除機をかける、前かがみで床のものを拾う、階段を 2 階まで昇る、歩きながら会話するなどが困難となる(4)。

これら機能障害、活動制限に関して評価できるものとして、最も一般的なものは HAQ である(5)。HAQ はその他治療効果の判定等、幅広く使用されている(6,7)。他の機能障害、活動制限に関して評価できるものとして、手の機能障害は Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS)(8)、Duruoz 's Hand Index(9)、活動制限では、Hand functional disability scale(10)、ABILHAND(11)、さらに間質性肺炎合併の呼吸機能評価としては、Saint George 's Respiratory Questionnaire(12)の使用が報告されている。

SSc における口腔機能障害の評価表は Mouthon L らの MHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis)がある(13)。MHISS は臨床的特徴から機能障害に加え、口渇感や美容面を含めた 3 つの小項目合計 12 項目(34 項目から選択)から構成されている。

続いて、列挙した機能障害に対応したリハビリテーションを紹介する。

手指のリハビリテーション：

SSc では dcSSc で前腕より近位に皮膚硬化がみられる場合であっても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。手指のリハビリテーションの大切な目標は過度の安静により関節自体の不可逆的拘縮を防ぐ

ことにある。

その効果の報告はパラフィン浴と ROM 訓練の併用として、また我々のようにストレッチによる ROM 訓練(14)として Poole JL がレビューしている(15)。

パラフィン浴と ROM 訓練の併用では、Askew らは 10 例を対象に ROM や握力の有意な改善(16)。Pills 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 ROM 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(17)。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 ROM 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(18)。Mancuso と Poole は 3 例で 8 週間行った。3 例とも ROM が改善した(19)。

四肢・体幹のリハビリテーション：dcSSc で前腕より近位に皮膚硬化がみられる場合、経験的には同様にストレッチが有効であるが、エビデンスとしては不十分である。

顔のリハビリテーション：

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 J 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(20,21)。また、Naylor WP 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(22,23)。我々の行ったプログラム内容は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動であり、Melvin J 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(3,24)。

呼吸のリハビリテーション：

一般的に呼吸のリハビリテーションは閉塞性肺疾患に対する報告が主であり、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。したがって呼吸のリハビリテーションのガイドラインにおいても記載は不十分であった(25)。近年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(26,27)。我々は 2 か月間の短期(28)、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(29)。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。

## D. 結 論

SSc のリハビリテーションにおいて手指の拘縮、皮膚硬化による仮面様顔貌や開口障害、合併する間質性肺炎による呼吸障害が問題点となり、各々の患者が示す臨床像に応じた具体的リハビリテーションが効果的であり、それを提供することが重要である。その評価としては ADL や QOL の指標となる HAQ が適している。

## E. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会。全身性強皮症 診療ガイドライン。2010。
- 2) 麦井直樹, 佐藤伸一他。全身性強皮症の活動制限の特徴。2004; 作業療法ジャーナル

- ル, 38: 1237-1240.
- 3) 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.
  - 4) 麦井直樹, 長谷川稔他. 全身性強皮症のリハビリテーション その自主トレーニングの提案. 2009; 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 21 年度総括・分担研究報告書: 211 - 224.
  - 5) Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire(HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Reserarch.*1991; 4: 27-31.
  - 6) Kkanna D. Dlements PJ. 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. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2005; 52: 592-600.
  - 7) Merkel P.A. et al. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.*2012; 64: 3420-3429.
  - 8) Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care & Reserarch.* 2000; 6: 382-387.
  - 9) Silman A et al. Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol* 1998; 25: 79-83.
  - 10) Sandqvist G, Eklund M et al. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol.* 2004; 33: 102-107.
  - 11) Vanthuyne M et al. Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Reserarch.* 2009; 61: 695-703.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) Poole JL. Musculoskeletal

- ehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:205
- 16) 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.
- 17) Pils K, Graninger W, Sadil F. Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil.* 1991; 1: 19-21.
- 18) Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 2004; 26:981-987.
- 19) 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.
- 20) Melvin JL. Systemic sclerosis. In : Melvin JL ,ed. *Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation.* Philadelphia: FA Davis, 1989.
- 21) Melvin JL : *Caring for four hands and face* , AOTA, 1994.
- 22) Naylor WP. Oral management of the scleroderma patient. *J Am Dent Assoc.* 1982; 105: 814-817.
- 23) Naylor WP, et al. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. *Oral Surg.* 1984; 57: 508-511.
- 24) 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.
- 25) 日本呼吸管理学会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会編 : 呼吸リハビリテーションマニュアル . その他の疾患における運動療法 . 2003 ; 80-85 .
- 26) Ferreira G, et al. Results of an 8-week, outpatient pulmonary rehabilitation program on patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 54-60.
- 27) Holland AE, Et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 2008; 63: 549-554.
- 28) 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.
- 29) 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.

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 特になし



図 全身性強皮症のリハビリテーションにおける障害像

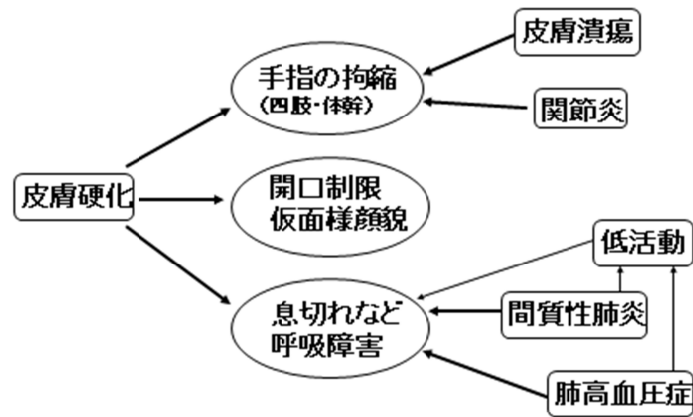


図 麦井直樹

表1 全身性強皮症における活動制限

強皮症において活動制限が多くきかれる項目
缶ジュースのふた開け
ペットボトルのふた開け
ビンのふた開け
牛乳パックのふた開け
スナック菓子の袋開け
足の爪切り
針に糸を通す
棚の上の2kg位の物を降ろす
近所の商店街に買い物に行く
缶詰の缶切り

表2 強皮症患者における顔に関する困難な項目

難易度	項目
1	口を大きく開ける
2	おすしを1口で食べる
3	歯の治療を受ける
4	歯や歯茎に挟まったものを舌でとる
5	ストローで飲む

## 限局性強皮症の診断基準案作成と重症度基準案の検討

研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>石川 治</b>	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>長谷川稔</b>	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	<b>山本俊幸</b>	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>冲山奈緒子</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### A. 研究目的

限局性強皮症は、皮膚およびその下床の硬化性変化を来す疾患であり、レイノー現象などの循環障害ならびに内臓病変をとまなわないなど様々な点で全身性強皮症とは異なる疾患である。本症は小児に好発し、四肢の成長障害や機能障害をきたし、また顔面などに剣創状の病変を形成することも多く、整容的にも大きな問題を生じる疾患であり、QOL を大きく障害する。

限局性強皮症の病因は不明であるが、抗核抗体、抗ヒストン抗体、抗1本鎖DNA抗体、リウマチ因子などが高頻度で検出されることから、自己免疫異常が発症に関与すると推定されており、皮膚およびその下床を標的とした臓器特異的自己免疫疾患と位置づけられている。さらに発症の場を決める因子のひとつとして、線状強皮症では多くの例がBlaschko線に沿うことが示されている(1)。Blaschko線は胎生期に皮膚が形成

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

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

### B. 研究方法

過去の国内外の文献を渉猟し、それらを参考にして、限局性強皮症の診断基準と重

症度基準を作成した。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

## C. 研究結果

限局性強皮症の診断基準について、表 1 に示す案を作成した。

また、重症度分類についても、表 2 に示す案を作成した。

## D. 考案

本症の皮疹の基本的な形態として、斑状皮疹(斑状強皮症、Morphea)と線状皮疹(線状強皮症、linear scleroderma)がある。

斑状皮疹は、軀幹、ついで四肢に好発し、円形、楕円形、ないし不整形の境界明瞭な硬化局面で、滴状モルフェア(Morphea guttata)と呼ばれる小さな点状のものから腹囲を取り囲むような大きいものまで様々である。最初は浸潤性紅斑として出現し、硬化が明瞭でない場合もある。中央の硬化が進行するにつれて、浸潤性紅斑は遠心性に拡大し、いわゆるライラックリングとして硬化局面を紅斑が取り囲む像を呈する。しかしながら、明瞭なライラックリングを認めることはそれほど多くない。硬化が明瞭になると表面は独特の光沢を有し、わずかに陥凹することが多い。色素沈着を来す場合も色素脱失を来す場合もある。斑状皮疹は、軀幹に生じることが多いが、四肢や顔面に生じることもある。

線状皮疹は、四肢と頭部・顔面に好発し、線状・帯状の硬化を来たして、しばしば陥

凹を伴う。四肢が全周性に冒されることもある。頭部・顔面に生じたものは特に剣創状強皮症と呼ばれ、被髪頭部に生じると脱毛を伴うことが多い。線状皮疹は片側性ないし片側優位の分布をとるのが特徴である。

斑状皮疹は小児から高齢者まであらゆる年齢に生じるが、線状皮疹は小児から若年者がほとんどである。また、斑状皮疹は比較的病変の浅いものが多いが、線状強皮症は深部にまで病変が及ぶことが多く、四肢に生じた場合に機能障害や成長障害をきたすことがしばしばある。このように丸いか長いかという単なる皮疹の形のみならず、いくつかの点でその性質も異なることを認識することが重要である。

限局性強皮症の皮疹の多発したものは Generalized morphea と呼ばれる。Christianson らは、両側性、対称性に斑状皮疹が多発したものを generalized morphea とした(2)。後に、Falanga らは、斑状皮疹のみが 5 個以上存在し、両側性で融合傾向のあるものと定義し(3)、また Sato らは、長径 3 cm 以上の皮疹を 4 個以上有し、身体を頭頸部、左右上下肢、胸腹部、背部の 7 部位に分類した場合の 2 部位以上に分布するものと定義している(4)。このように分類基準の相違はあるにせよ、Generalized morphea は限局性強皮症の最重症型であるといえる。しかしながら、これは全身性強皮症へ移行することを意味するものではなく、全身性強皮症や generalized morphea-like systemic sclerosis とは異なる entity であることに留意する必要がある。

皮疹からの重症度の評価については、近年より詳細な検討が報告されている(5, 6)。これらはやや煩雑である傾向があるが、これらの要素を取り入れた分類についても、今後検討していきたい。

## E. 結 論

限局性強皮症の診断基準案および重症度基準案を作成した。

## F. 文 献

1. Soma Y, Fujimoto M. Frontoparietal scleroderma (en coup de sabre) following Blaschko's lines. J Am Acad Dermatol. 1998;38(2 Pt 2):366-8.
2. Christianson HB, Dorsey CS, Kierland RR, O'Leary PA. Localized scleroderma; a clinical study of two hundred thirty-five cases. AMA Arch Derm. 1956;74(6):629-39.
3. Falanga V, Medsger TA, Jr. Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. J Am Acad Dermatol. 1987;17(4):648-56.
4. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. J Am Acad Dermatol. 1994;31(4):567-71.
5. Kelsey CE, Torok KS. The Localized

Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. J Am Acad Dermatol. 2013;69(2):214-20.

6. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. Arthritis care & research. 2012;64(8):1175-85.

## G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

表1 限局性強皮症の診断基準案

- ・境界明瞭な皮膚硬化局面がある
- ・病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある
- ・以下の疾患を除外できる（ただし、合併している場合を除く）  
全身性強皮症、びまん性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）癬痕、硬化性脂肪織炎

表2 限局性強皮症の重症度基準案

以下のものを重症とする

- ・皮疹が多発しているもの\*
- ・筋病変をともなうもの（画像診断あるいは血清筋酵素上昇）
- ・関節拘縮による機能障害をともなうもの
- ・患肢の成長障害をともなうもの
- ・顔面・頭部に線状皮疹（剣創状）をともなうもの

\*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

## 限局性強皮症 CQ

研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>石川 治</b>	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>長谷川稔</b>	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	<b>山本俊幸</b>	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織障害・破壊を特徴とする疾患である。典型例では組織障害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認められる症例では脳病変を伴う場合があること、抗リン脂質抗体がしばしば陽性となること、などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインが存在しないことが挙げられる。今回、「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業」の一環として、本症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが作成されることとなった。診療ガイドラインについては研究班で議論を重ね、22項目のCQ案を作成した。本報告書ではその作成過程について解説する。

### A. 研究目的

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織障害・破壊を特徴とする疾患である。<sup>1</sup>典型例では組織障害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚

や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認

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

## B. 研究方法

本邦において限局性強皮症の診療経験が豊富な皮膚科医から班員を選抜し、「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業研究班（限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬）」を立ち上げた。作業を完了するまでの期間は3年間であるが、まず2014年11月までに各疾患のCQ案を固定することを目標に掲げた。各疾患について7名の班員より個別にCQ案を募り、班員による議論を重ね、限局性強皮症については最終的に22項目のCQ案を作成した。

## C. 研究結果

表1に示すように、7名の班員より計71個のCQが提案された。重複を削除するなどして表2に示す20項目のCQ案に整理し、これらを基にして班員で議論を重ね、文言の修正・統一、CQの推奨文・解説に含める内容の確認、CQの追加などの作業を経て、最終的に表3に示す22項目のCQ案を作成した。疾患の認知度の低さを鑑み、CQ1-10は疾患の分類、診断、疫学に関するもの、CQ11-22は治療に関するものとした。本症の皮膚病変以外の合併症に関しても認知度が低いので、脳病変、抗リン脂質抗体症候群などに関してCQ中で詳しく説明を加える方針とした。また、確立された治療は現時点では存在しない点を考慮し、比較的報告が多い副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、紫外線療法に加えて試行的治療に関しても幅広く取り上げる方針とした。

## D. 考案

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

もあり、単なる診療ガイドラインではなく疾患概念・病態についても説明を加えることとした。

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

## E. 結 論

限局性強皮症診療ガイドラインを作成する上での基盤となる CQ 案の作成を行った。今後、文献検索を行いエビデンスを集積して個々の CQ 案に対して推奨文・解説を作成していく予定である。

## F. 文 献

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

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



表 1 各班員から提案された CQ の候補

**班員 1**

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

**班員 2**

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

**班員 3**

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

#### 班員 4

[CQ1] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服は有効か？

[CQ2] 皮膚硬化に対して MTX は有効か？

[CQ3] 皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？

[CQ4] 皮膚硬化に対してステロイド外用薬は有効か？

[CQ5] 皮膚硬化に対してタクロリムス外用薬は有効か？

[CQ6] 皮膚硬化に対してイミキモド外用薬は有効か？

[CQ7] 骨格筋の攣縮に対して〇〇は有効か？

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

[CQ8] 小児の四肢に生じた限局性強皮症では成長障害を伴うか？

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

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

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

[CQ12] 剣傷状強皮症患者に対して脳病変の精査を行うべきか？

[CQ13] 剣傷状強皮症に伴う中枢神経症状に対して免疫抑制療法は有効か？

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

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

[CQ16] 限局性強皮症に伴う脱毛に対して有効な治療はあるか？

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

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

[CQ19] 限局性強皮症において自己抗体は疾患活動性を反映するか？

#### 班員 5

[CQ1] 副腎皮質ステロイドの外用は有用か？

[CQ2] 副腎皮質ステロイドの内服は有用か？

[CQ3] メソトレキセートの内服は有用か？

[CQ4] シクロスポリン A の内服は有用か？

[CQ5] 紫外線療法は有用か？

## 班員 6

- [CQ1] 限局性強皮症の診断に有用な臨床検査は何か？
- [CQ2] 限局性強皮症でどのような合併症を検索すべきか？
- [CQ3] 限局性強皮症の深達度の評価はどのようにすべきか？
- [CQ4] 限局性強皮症は、どのように分類できるか？
- [CQ5] 限局性強皮症のうちどのような症例に、副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬の全身投与を行うべきか？
- [CQ6] 限局性強皮症に副腎皮質ステロイド内服は有用か？
- [CQ7] 限局性強皮症にシクロスポリン内服は有用か？
- [CQ8] 限局性強皮症にメトトレキサート内服は有用か？
- [CQ9] 限局性強皮症にシクロホスファミドは有用か？
- [CQ10] 限局性強皮症にトラニラスト内服は有用か？
- [CQ11] 限局性強皮症に紫外線療法は有用か？
- [CQ12] 限局性強皮症に外科的治療法は有用か？
- [CQ13] 限局性強皮症の病勢のマーカーとして有用なものはあるか？
- [CQ14] 限局性強皮症は、全身性強皮症に移行するのか？

## 班員 7

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

表 2 全体会議で議論の基盤とした CQ のまとめ

### 診断・検査について

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

### 治療について

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

### 表3 限局性強皮症診療ガイドライン CQ案

- [CQ1] 本症はどのように分類できるか？
- [CQ2] 皮膚生検は診断のために有用か？
- [CQ3] 本症の診断や疾患活動性の評価に有用な血液検査所見は何か？
- [CQ4] 本症の病変の広がりの評価に有用な画像検査は何か？
- [CQ5] 本症は自然寛解することがあるか？
- [CQ6] 本症の注意すべき合併症は何か？
- [CQ7] 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？
- [CQ8] 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？
- [CQ9] 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か？
- [CQ10] 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？
- [CQ11] どのような皮膚病変を治療対象とするべきか？
- [CQ12] 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？
- [CQ13] 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？
- [CQ14] 皮膚病変に対して紫外線療法は有用か？
- [CQ15] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？
- [CQ16] 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？
- [CQ17] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・紫外線照射以外で有用な治療はあるか？
- [CQ18] 骨格筋の攣縮に対して有用な治療はあるか？
- [CQ19] 脱毛に対して有用な治療はあるか？
- [CQ20] 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有用な治療はあるか？
- [CQ21] 顔面・頭部の皮膚病変に対して美容外科的手術は整容面の改善に有用か？
- [CQ22] 脳病変に対して有用な治療はあるか？

# 好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類の作成に向けて

研究分担者	<b>山本俊幸</b>	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>石川 治</b>	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>長谷川稔</b>	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

## 研究要旨

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

### A. 研究目的

好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類を作成する。

大項目 2 筋膜を含めた皮膚生検組織像で、筋膜の肥厚を伴う皮下結合織の線維化と、好酸球、単核球の細胞浸潤

### B. 研究方法

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

大項目 3 MRI 等の画像検査で筋膜の肥厚

大項目 1 + 2 ないし 1 + 3 で診断確定

重症度分類

### C. 研究結果

診断基準

関節拘縮あるいは運動制限を伴わない

大項目 1 四肢の対称性の板状硬化

重症

但し、レイノー現象を欠き、全身性強皮症を除外しうる

関節拘縮あるいは運動制限を伴う

## D. 考案

以下の疾患を鑑別する必要がある。

L-tryptophane 投与後の eosinophilia-

myalgia syndrome

全身性強皮症

Generalized morphea

Hypereosinophilic syndrome

Churg-Strauss syndrome

## E. 結論

本診断基準の有用性に関しては、今後検証していく必要がある。

## F. 文献

1. Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. Autoimmunity Rev 2014; 13: 379-382.
2. Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Yamada N, Takehara K. Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1995; 22: 563-565.
3. Lebeaux D, Sene D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). Best Prac Res Clin Rheumatol 2012; 26: 449-458.

## G. 研究発表

1. 論文発表                   なし
2. 学会発表                   なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 好酸球性筋膜炎の診療ガイドライン作成

研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>石川 治</b>	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>長谷川稔</b>	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	<b>山本俊幸</b>	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

好酸球性筋膜炎のガイドラインの作成のため、今年度はまず clinical question (CQ)を設定した。全委員から CQ 案を集めて本研究分担者がまとめて、さらに班会議にて取捨選択した。来年度以降、最新のエビデンスをもとに各 CQ の推奨文や解説の作成を行う。

### A. 研究目的

全身性強皮症をはじめとする皮膚線維化疾患は一般に難治であるため早期診断・早期治療が既存の治療法の有効性を高める最も効果的な方法である。全身性強皮症について、強皮症研究班では 2004 年 11 月に班研究として「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成・公表したが、これに 2002 年に作成した診断基準を加え、さらに治療の進歩を盛り込んだものを 2007 改訂版とし、一般臨床の場に提供した。さらに 3 年後の 2010 年、欧米で多数のコントロール試験が行われ、EBM に基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた状況をみて、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の

代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会により EBM に基づいたガイドラインが全く新たに作成された。今後もさらに強皮症診療医リストやオンライン患者相談を充実させることによって早期診断を促進するシステムが構築される予定である。また、2002 年に開始された重症型強皮症早期例の登録・経過観察事業を継続し、活動性や予後と関連する因子などの解析を続ける予定であり、これにより早期診断された症例のうち早期治療を行うべき症例が抽出可能となる。

一方、皮膚線維化疾患には他にも限局性強皮症、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎などがあるが、これらの診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは未だ作成されていない。本研究事業において我々は 3 年間でこれらの



皮膚線維化疾患の診断基準、重症度分類そして診療ガイドラインを作成する計画である。

## B. 研究方法

・ガイドライン作成の流れ

最初に、全委員から治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式としたものを CQ 案として収集する。本分担研究者がそのリストを整理した後、委員全員で検討し取捨選択した。

今後、それぞれの CQ に解答するため、国内外の文献や資料を網羅的に収集し、「エビデンスレベルの分類基準」に従ってレベル I から VI までの 6 段階に分類する(表 1)。

続いて、レベル分類した文献をもとに、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQ に対する推奨文を作成する。さらに、Minds 診療グレード(表2)に基づいて、[1]: 強く推奨する、[2]: 弱く推奨する、の2通りおよびエビデンスの強さ(A-D)を明記する。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載する。例えば文献的な推奨度と委員会が考える推奨度が異なる場合は、エキスパートオピニオンとして「文献的には推奨度は 2B であるが、委員会のコンセンサスを得て 1B とした」といった注釈を付ける予定である。

最終的に各疾患の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述の CQ をこのアルゴリズム上に位置づける。原則として判断に関する項目は 印、治療行為に関する項目については 印で示す。

(倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

## C. 研究結果

本研究分担者は好酸球性筋膜炎の CQ 作成を担当した。最初に、各委員からあつまった CQ 案は以下の通りである。

### A 委員

[CQ1] 好酸球性筋膜炎は全身性強皮症の 1 型か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎の診断に好酸球上昇は必須か？

[CQ3] 好酸球性筋膜炎は paraneoplastic sign か？

[CQ4] 好酸球性筋膜炎と有機溶媒との接触は関係するか？

[CQ5] 好酸球性筋膜炎の治療法は何か？

[CQ6] Fasciitis-panniculitis syndrome と同じか？

[CQ7] モルフェアとどのような関係にあるか？

[CQ8] 男女差はあるか？

### B 委員

[CQ1] 本症の患者に対してはどのような合併症の検索が必要か？

[CQ2] 皮膚から筋膜までの en bloc 生検は本症の診断に必須か？

[CQ3] 生検組織の病理組織像における筋膜の好酸球浸潤の存在は必発か？

[CQ4] 本症の診断や病勢を反映する血液検査

異常は何か？

[CQ5] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見にはどのようなものがあるか？

[CQ6] 画像検査は本症の診断や病勢の評価に有用か？

[CQ7] 副腎皮質ステロイド内服の際の初期投与量はいくらか？

[CQ8] 皮膚硬化の寛解後に副腎皮質ステロイド内服を中止することが可能か？

[CQ9] 副腎皮質ステロイドを内服した場合の日和見感染症対策は必要か？

[CQ10] 難治例で選択される治療方法は何か？

[CQ11] 本症の再燃率はどのくらいか？

[CQ12] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド外用は有効か？

[CQ13] 皮膚硬化に対してリハビリテーションは有効か？

### C 委員

[CQ1] ステロイドパルス療法は皮膚硬化に有用か？

[CQ2] 免疫抑制剤は皮膚硬化に有用か？

[CQ3] 誘因には何があるか？

[CQ4] MRI は生検部位の検索や治療効果判定に有用か？

[CQ5] 進行を予測する指標は何か？

[CQ6] 自然寛解することはあるか？

[CQ7] 皮膚硬化、筋膜病変にエコーは有用か？

[CQ8] 合併症には何があるか？

### D 委員

[CQ1] 副腎皮質ステロイドの全身投与は有効か？

[CQ2] ステロイド治療に抵抗性の症例に対して免疫抑制療法は有効か？

[CQ3] ステロイドパルス療法は有効か？

[CQ4] 筋原性酵素は疾患活動性および治療効果の判定に有用か？

[CQ5] 皮膚生検は診断に有用か？

[CQ6] 末梢血中の好酸球数は疾患活動性を反映するか？

### E 委員

[CQ1] MRI による評価は有用か？

[CQ2] 副腎皮質ステロイドの内服は有用か？

[CQ3] メソトレキセートの内服は有用か？

[CQ4] シクロスポリン A の内服は有用か？

### F 委員

[CQ1] 好酸球性筋膜炎の診断に有用な臨床検査は何か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎でどのような合併症を検索すべきか？

[CQ3] 好酸球性筋膜炎の診断には生検が必要か？

[CQ4] 好酸球性筋膜炎は全身性強皮症とどのように鑑別すべきか？

[CQ5] 好酸球性筋膜炎に副腎皮質ステロイド内服は有用か？

[CQ6] 好酸球性筋膜炎にシクロスポリン内服は有用か？

[CQ7] 好酸球性筋膜炎にメソトレキセート内服は有用か？

[CQ8] 好酸球性筋膜炎にシクロホスファミドは有用か？

[CQ9] 好酸球性筋膜炎にシメチジンは有用

か？

[CQ10] 好酸球性筋膜炎に紫外線療法は有用か？

[CQ11] 好酸球性筋膜炎にリハビリテーションは有用か？

[CQ12] 好酸球性筋膜炎の治療中に運動制限は必要か？

[CQ13] 好酸球性筋膜炎の病勢のマーカーとして有用なものはあるか？

## G 委員

[CQ1] ステロイド内服薬は有用か

[CQ2] 免疫抑制薬内服は有用か

これらを本研究分担者は以下のように整理した。

[CQ1] 本症の患者に対してはどのような合併症の検索が必要か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎の発症誘因には何があるか？

[CQ3] 本症の患者に男女差は存在するか？

[CQ4] 本症と Fasciitis-panniculitis syndrome は同じ疾患か？

[CQ5] 本症の診断や疾患活動性の判定に有用な血液検査異常は何か？

[CQ6] 好酸球性筋膜炎の診断や疾患活動性の評価に末梢血中の好酸球数は有用か？

[CQ7] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見にはどのようなものがあるか？

[CQ8] MRI やエコーなどの画像検査は本症の診断や生検部位の検索・病勢の評価に有用か？

[CQ9] 皮膚生検は診断に有用か？

[CQ10] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド外用は有効か？

[CQ11] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有効か？

[CQ12] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイドパルス療法は有効か？

[CQ13] 皮膚硬化の寛解後に副腎皮質ステロイド内服を中止することが可能か？

[CQ14] 副腎皮質ステロイドを内服した場合の日和見感染症対策は必要か？

[CQ15] ステロイド治療に抵抗性の症例に対して免疫抑制剤は有効か？

[CQ16] 皮膚硬化に対してシメチジンの内服は有効か？

[CQ17] 皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？

[CQ18] 本症は自然寛解することがあるか？

[CQ19] 本症の再燃率はどのくらいか？

[CQ20] 皮膚硬化に対してリハビリテーションは有効か？

[CQ21] 好酸球性筋膜炎の治療中に運動制限は必要か？

さらに、班会議における討論によって、以下のように取捨選択した。

[CQ1] 本症患者で注意すべき合併症は何か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎の発症誘因には何があるか？

[CQ3] 本症の診断や疾患活動性の判定に有用な血液検査異常は何か？

[CQ4] 本症の診断や生検部位の検索・病勢の評価に有用な画像検査は何か？

[CQ5] 皮膚生検は診断のために有用か？

[CQ6] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

[CQ7] 皮膚硬化に副腎皮質ステロイド外用は有用か？

[CQ8] 皮膚硬化に副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？

[CQ9] 皮膚硬化の寛解後に副腎皮質ステロイド内服を中止することはできるか？

[CQ10] ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制剤は有用か？

[CQ11] 皮膚硬化に紫外線療法は有用か？

[CQ12] 皮膚硬化にリハビリテーションは有用か？

[CQ13] ステロイド・免疫抑制剤・紫外線照射以外で有用な治療法はあるか？

[CQ14] 本症は自然寛解することがあるか？

## D. 考案

本研究班の班員は、国際的にも活躍し、実績のある強皮症・皮膚線維化疾患の専門家である。本研究班でこれらの診断基準・重症度分類を作成し、さらに新しいエビデンスに基づいて診療ガイドラインを作成し、標準的診療方法を周知する本研究は国民の健康を守る観点から重要である。

患者にインターネットを通じて皮膚線維化疾患やその診療医の最新情報を発信していくことは患者の QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。今後、全身性強皮症同様、

- ・ホームページに公開した皮膚線維化疾患診療医リストの作成

- ・メールによるオンライン患者相談の確立

- ・ホームページ上の患者への情報更新と充実。

- ・診断法の普及のための研修会の開催。

などが必要であると考え。

## E. 結論

皮膚線維化疾患は一般に不可逆性で難治である。診断基準を設定するとともに、正確な重症度判定により既存の治療法の有効性を高め、同時に標準的治療の普及によって予後を改善させる必要がある。

## F. 文献

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 26 年度 班会議

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1; エビデンスのレベル分類

エビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)	
I	システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表 2; Minds 推奨グレード

2) 推奨の強さの提示
<p>推奨の強さの提示は、あらかじめスコープに記載してある方法で、ガイドライン作成グループが決定する。推奨の強さは、「1」：強く推奨する、推奨の強さ「2」：弱く推奨する(提案する)の2通りで提示されることが多い。どうしても推奨の強さを決められないときには、「なし」とし、明確な推奨ができない場合もある。推奨文は、上記推奨の強さ「1」にエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記し、以下のように記載する。</p>
<p>例) 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する (1A)            = (強い推奨, 強い根拠に基づく)</p>
<p>2) 患者 P に対して治療 C にくらべ治療 I を行うことを提案する (2C)            = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)</p>
<p>3) 患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する (2D)            = (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)</p>
<p>4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する (1B)            = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)</p>

## 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類

研究分担者	<b>石川 治</b>	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>長谷川稔</b>	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	<b>山本俊幸</b>	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>茂木精一郎</b>	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、女性の外陰部に好発する硬化局面を呈する疾患である。病変による難治性の瘙痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛、陰唇の癒着や膣口狭窄によって患者のQOLは著しく低下する。また、本症を母地として有棘細胞癌を発症することもある。特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、診断基準と重症度分類の作成を試みた。診断基準としては、臨床所見として、境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面があること、病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性、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ことの2点より診断し、限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬を除外できることとした。重症度分類については、軽症：病変による日常生活の支障なし、重症：病変による日常生活の支障あり、の2つに分類した。

### A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、1887年にHallopeauによって初めて報告された疾患である[1]。その後は限局性強皮症との異同が論じられてきたが、現在では独立した疾患と考えられている。最近では、英文文献においては硬化性苔癬(lichen sclerosus)という病名が用いられて

いる。閉経後の女性の外陰部に好発することが知られているが全身のいずれの部位にも発症しうる。これまでは、特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類の作成を試みた。

## B. 研究方法

これまでに、本邦や海外における本疾患に関する論文、文献（review や症例報告）を検索し、本疾患の疫学、臨床症状、組織所見などを参考にして本邦における硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類を作成した。本研究は過去の報告、文献を参考にして行ったため、患者情報は匿名化されており。倫理上の問題は生じない。

## C. 研究結果

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

### 「診断基準」

1. 境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面がある。
2. 病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性、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。

（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）

### 「重症度分類」

軽症と重症の2群に分類すべき。悪性腫瘍の記述は適さない。などの意見を元に下記の重症度分類に変更した。

軽症：病変による日常生活の支障なし。

重症：病変による日常生活の支障あり。

## D. 考案

### 疫学・病因

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

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

### 診断基準について

臨床症状については、これまでに様々な報告があるが、その多くは境界明瞭な硬化局面で局所の痒みや灼熱感を伴うとされている。病初期はいわゆる「陶器様」と称される白色斑ないし角化性白色丘疹から始まり、次第に融合して光沢を有する角化性白色硬化性局面に至るのが典型的である。また、斑状出血[11]、紅斑、紫斑、びらん、水疱[12]を伴うことも

ある。晩期では萎縮し、軽度陥凹することもある。病変部が萎縮すると、陰核、小陰唇の消失、肛門、膣口の狭小化などをきたす。

男性の外陰部では、亀頭部および亀頭包皮に白色浸潤性病変を生じ、徐々に白色硬化性局面となり陰茎萎縮症を呈する。尿道口に達すると尿道の狭窄や閉塞といった排尿障害を伴うこともある。陰茎包皮に全周性病変が見られ、皮膚硬化によって包茎の状態となり、性生活に支障を来すこともある。

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

以上より、境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面があることを基準にした。

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

また、鑑別診断として類似した臨床症状を呈する疾患を除外できることとした。外陰部以外に生じる硬化性萎縮性苔癬は限局性強皮症、特にモルフェア（斑状強皮症）との鑑別

が問題になる。臨床的鑑別は困難であるが、病理組織学的には、限局性強皮症では、表皮突起は保たれており、液状変性や真皮乳頭層の均質化はみられないといった所見より鑑別可能である。

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

### **重症度分類について**

病変による難治性の痒痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛のほか、進行すると陰唇の癒着や膣口狭窄をきたす。これらの症状は患者のQOLを著しく低下させる[15-19]。また、陰茎包皮に全周性病変を生じた場合、包茎の状態となり、性生活に支障がみられる。これらの症状の様に、病変によって日常生活に支障がある症例を重症と分類した。

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

## **E. 結 論**

硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類を作成した。

## **F. 文 献**

1. Hallopeau H. Lichen plan et sa forme atrophique. Union Med Can. 1887; 14:



- 729-733.
- Wallace HJ. Lichen sclerosis et atrophicus. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc.* 1971; 57: 9-30.
  - Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 393-416.
  - Kumaran MS, Kanwar AJ. Squamous cell carcinoma in untreated lichen sclerosis of the penis: a rare complication. *J Dermatol.* 2004; 31: 239-241.
  - 本間 眞 : 皮膚病診療 1996; 18: 485-492.
  - Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosis and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104: 563-566.
  - Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Lancet.* 2003; 362: 118-123.
  - Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, Scola N, Gambichler T. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol.* 2013 ;93: 238-241.
  - Bjekić M, Šipetić S, Marinković J. Risk factors for genital lichen sclerosis in men. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 325-329.
  - Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 197-203.
  - Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 672-682.
  - Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol.* 2004; 140: 702-706.
  - 清水智子、種瀬啓士、新関寛徳、渡辺知雄、山崎雄一郎 : 臨床皮膚科 2003; 57: 798-800.
  - Lever WF, *Histopathology of the skin,* 10<sup>th</sup> Ed, Lippincott, 2009, pp308-311.
  - Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet.* 1999; 353: 1777-1783.
  - Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004; 17: 28-37.
  - Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 128-133.

- |  |        |
|--|--------|
| 18. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. Obstet Gynecol. 1975; 45: 369-377.   | 3. その他 |
| 19. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. Am J Clin Dermatol. 2013; 14: 27-47.   | なし     |
| 20. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC Jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. Hum Pathol. 1998; 29: 932-948. |        |

## **G. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 硬化性萎縮性苔癬

研究分担者	<b>長谷川稔</b>	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>石川 治</b>	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	<b>山本俊幸</b>	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

硬化性萎縮性苔癬（硬化性苔癬）は、白色調の萎縮性丘疹が集簇して白色局面を形成し、進行すると癬痕形成に至る原因不明の稀な慢性炎症性皮膚疾患である。女性の外陰部から肛囲に好発するが、小児、男性にも生じ、他の部位にもみられることがある。本症の診断や治療に関するガイドラインは世界的にも明らかなものがなく、我々は診療ガイドラインを作成することとした。本年度は、まず clinical question (CQ)を確定することとし、研究代表者や研究分担者が実際に集まって会議をしたり、メール会議を行い、最終的に7つのCQが確定した。

#### A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬（硬化性苔癬）は、白色調の萎縮性丘疹が集簇して白色局面を形成する原因不明の稀な慢性炎症性皮膚疾患で、進行してしばしば癬痕形成に至る。閉経後の女性の外陰部から肛囲にかけて好発するが、小児や男性、そして他部位の皮膚や粘膜にも生じうる。また、痒みやひりひりした痛みを感じる人が多い。診断上は、限局性強皮症などと鑑別が問題になる場合もある。治療としては、副腎皮質ステロイドの外用がよく行われているが、その診断や治療に関しては、世界的にもガイドラインが見当たらない。そこ

で今回我々は、本症の診断や治療に関するガイドラインを作成することとした。

#### B. 研究方法

ガイドライン作成にあたり、本年度はまず clinical question (CQ)を決めることとした。強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業研究班（限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬）の研究代表者や研究分担者がCQの候補を挙げ、実際に集まって会議をしたり、メール会議を行って、重要と考えられるCQを選択することとした。

## C. 研究結果

研究班の中でまず、13のCQの候補が提案されたが、会議の中で十分に検討した結果、以下の7つのCQをガイドラインにとりあげることとなった。

[CQ1] 診断に有用な臨床所見は何か？

[CQ2] 必要な検査は何か？

[CQ3] 自然寛解することはあるか？

[CQ4] 副腎皮質ステロイドの外用は有用か？

[CQ5] タクロリムス軟膏の外用は有用か？

[CQ6] 紫外線療法は有用か？

[CQ7] 外科的切除は有用か？

## D. 考案

最初は、“好発部位はどこか？”“限局性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？”などのCQが提案されていたが、これらをまとめて[CQ1]の“診断に有用な臨床所見は何か？”とし、他の疾患との鑑別で重要な臨床のポイントを記載していくこととなった。

また、“免疫異常を伴うか？”“生検は必要か？”などのCQも提案されたが、これらをひとまとめにして、[CQ2]の“必要な検査は何か？”とすることに決定した。

成人では慢性に経過して難治性であることが多いが、小児例では自然消退する場合もあり、どの程度の頻度で自然軽快がみられるのかを示すために、[CQ3]“自然寛解することはあるか？”を採用することとなった。

治療については、第1選択と考えられる副腎皮質ステロイドの外用に関して、“[CQ4]副腎皮質ステロイドの外用は有用か？”とい

うCQを設けた。”副腎皮質ステロイドの内服は有用か？”“副腎皮質ステロイドの局注は有用か？”というCQも提案されたが、これらの治療が行われる頻度は低いと考えられるため、独立したCQにはせず、[CQ4]の中でコメントすることとなった。

外用治療の第2選択と考えられるタクロリムス軟膏の外用に関しては、[CQ5]として“タクロリムス軟膏の外用は有用か？”というCQを設定した。

紫外線療法が行われることも少なくないため、[CQ6]の“紫外線療法は有用か？”を採用した。

最後に、[CQ7]として“外科的切除は有用か？”というCQを作成し、本疾患による陰門狭窄、尿道狭窄への治療についても解説することとなった。

来年度以降は、各CQに関して文献的な考察を行い、エビデンスレベルを明らかにし、推奨度を決めていく予定である。

## E. 結論

硬化性萎縮性苔癬のガイドライン作成にあたり、今年度はまずCQを確定することに専念し、7つのCQが決定した。

## F. 文献

- 1.Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. Lancet. 1999; 353: 1777-1783.
2. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? Arch Dermatol. 2004;140:702-706.

3. Zendell K, Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement-report of 2 cases and review of the literature. JAMA Dermatol. 2013;149:1199-1202.

## **G. 研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 【書籍】

No	著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	桑名正隆	好酸球性筋膜炎	山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2014 年版-私はこう治療している	医学書院	東京	2014	798-799
2	桑名正隆	全身性硬化症(強皮症)	久保恵嗣、藤田次郎	間質性肺疾患診療マニュアル(改訂第2版)	南江堂	東京	2014	286-291
3	桑名正隆	全身性強皮症	門脇孝、宮地良樹、小室一成	診療ガイドライン UP-TO-DATE2014-2015	メディカルレビュー社	大阪	2014	581-589
4	桑名正隆	間質性肺疾患の評価と治療	三森経世、桑名正隆、松本功、保田晋	リウマチ・膠原病診療ハイグレード(1巻)分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー	文光堂	東京		印刷中
5	桑名正隆	混合性結合組織病	山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2015 年版-私はこう治療している	医学書院	東京		印刷中
6	桑名正隆	膠原病および類縁疾患に伴う肺病変	高橋和久、児玉裕三	EBMを活かす 呼吸器診療	メジカルビュー社	東京		印刷中
7	長谷川稔	皮膚硬化	宮地良樹、永井良三、木村健二郎、上村直実、桑島巖、今井靖、名郷直樹	今日の臨床サポート(改訂第2版)	エルゼビア・ジャパン		2014	
8	長谷川稔	レイノー現象をみたときの対処法の決め手ー意味のあるレイノーか？診断の解決法は？		苦手な外来皮膚疾患 100の解決法～そのとき達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか？～	メディカルレビュー社		2014	92-93
9	長谷川稔	強皮症の治療はどこまで進歩したか？		WHAT'S NEW in 皮膚科学 2014-2015	メディカルレビュー社		2014	116-117

10	波多野将	強皮症に合併する肺高血圧症の鑑別 - 肺動脈性と強皮症心に合併する左心不全によるPH	代田浩之	循環器疾患 治療過程で遭遇する諸問題の解決法	日本医事新報社	東京	2014	82-90
11	波多野将	肺高血圧症	門脇孝、小室一成、宮地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	東京	2014	184-190
12	波多野将	腫瘍塞栓性肺動脈微小血管症による肺高血圧症	小室一成、佐地勉、坂田隆造、赤坂隆史	Annual Review 循環器 2014	中外医学社	東京	2014	240-246
13	波多野将	膠原病、内分泌疾患に伴う心疾患	山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している 2014	医学書院	東京	2014	405-406

## 【雑誌】

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Fukushima S, Morita E, Tanioka M, Miyachi Y, Murakami Y, Matsunaka H, Ihn H.	Clinical evaluation of moisturizers with physiological analysis of stratum corneum TARC and TSLP.	J Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications	4	37-43	2014
2	Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K	Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides.	J Dermatol	41	50-56	2014
3	Inoue Y, Menzies SW, Fukushima S, Nishi-Kogushi H, Miyashita A, Masuguchi S, Muchemwa F, Kageshita T, Ihn H	Dots/ globules on dermoscopy in nail-apparatus melanoma.	Int J Dermatol	53	88-92	2014
4	Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara	Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study	PLoS One	9	e88150	2014

	K.					
5	Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, Ichihara A, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H	Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting.	Mod Rheumatol	24	374-376	2014
6	Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, Odagiri H, Matsuda T, Fukushima S, Jinnin M, Hirakawa S, Sawa T, Akaike T, Ihn H, Oike Y	Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress.	Mol Cancer Res	12	239-249	2014
7	Kanemaru H, Jinnin M, Asao A, Ichihara A, Makino K, Kajihara I, Fujisawa A, Fukushima S, Ihn H.	A case of psoriasis accompanied by arthritis after delivery.	BioScience Trends	8	64-67	2014
8	Okada Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H.	MIRSNP rs2910164 of miR-146a is associated with the muscle involvement in polymyositis/ dermatomyositis.	Int J Dermatol	53	300-304	2014
9	Ikeda I, Ohno T, Ohno H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Makino T, Ihn H.	Case of Fusarium paronychia successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream.	J Dermatol	41	340-342	2014
10	Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Isono Y, Shimozone N, Yamane K, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Upregulation of miR-18a contributes to the epidermal necrolysis in severe drug eruptions.	J Allergy Clin Immunol	133	1065-1074	2014
11	Koga Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Analysis of expression pattern of serum microRNA levels in patients with psoriasis.	J Dermatol Sci	74	170-171	2014
12	Kajihara I, Jinnin M, Harada M, Makino K, Honda N, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H.	miR-205 down-regulation promotes proliferation of dermatofibrosarcoma protuberans tumor cells by regulating LRP-1 and ERK phosphorylation.	Arch Dermatol Res	306	367-374	2014
13	Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S.	Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human a2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts.	J Dermatol Sci	74	251-259	2014
14	Tsuru Y, Jinnin M, Ichihara	miR-424 levels in hair shaft are	J Dermatol	41	382-	2014



	A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H.	increased in psoriasis patients.			385	
15	Ichihara A, Jinnin M, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H	Case of disseminated cutaneous Mycobacterium chelonae infection mimicking cutaneous vasculitis.	J Dermatol	41	414-417	2014
16	Makino K, Jinnin M, Aoi J, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Nakayama K, Emoto N, Yanagisawa M, Ihn H.	Knockout of endothelial cell-derived endothelin-1 attenuates skin fibrosis but accelerate cutaneous wound healing	PLoS One	9	e97972	2014
17	Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H.	Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis.	Arthritis Rheumatol	65	1636-1647	2014
18	Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, Nakahara S, Inoue Y, Jinnin M, Shiraishi S, Yamashita Y, Ishihara T, Ihn H.	Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma.	J Dermatol	41	539-541	2014
19	Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Fukushima S, Jinnin M, Hirooka S, Kojima K, Kouroggi H, Ihn H.	Immunoglobulin G4-related disease in a psoriasis vulgaris patient treated with ustekinumab.	J Dermatol	41	670-671	2014
20	Makino K, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Serum levels of soluble carbonic anhydrase IX are decreased in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis compared to those with limited cutaneous systemic sclerosis.	Biosci Trends	8	144-148	2014
21	Kuriyama H, Jinnin M, Kanemaru H, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Ihn H.	Clinical significance of serum vascular endothelial-cadherin levels in inflammatory skin diseases	Ann Dermatol	26	536-538	2014
22	Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S.	Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis.	J Dermatol	41	746-748	2014
23	Miyashita A, Fukushima S, Makino T, Yoshino Y, Yamashita J, Honda N, Aoi J, Ichihara A, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H.	The proportion of lymphocytic inflammation with CD123-positive cells in lupus erythematosus profundus predict a clinical response to treatment.	Acta Derm Venereol	94	563-567	2014

24	Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N	Transcriptionally controlled tumor protein is a novel biologic target for neurofibromatosis type I (NF-1)-associated tumors.	J Biol Chem	289	2631-2632	2014
25	Makino T, Jinnin M, Etoh M, Yamane K, Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Igata T, Sakai K, Fukushima S, Ihn H.	Down-regulation of microRNA-196a in the sera and involved skin of localized scleroderma patients.	Eur J Dermatol	24	470-476	2014
26	Ohyoshi Y, Makino T, Jinnin M, Nakayama W, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Serum levels of leptin receptor in patients with systemic sclerosis.	Intractable Rare Dis Res	2	55-58	2014
27	Aoi J, Nagatomo E, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.	A simple and effective reconstructive technique for repairing defects of the upper lip using a hatchet flap.	J Dermatol	41	1025-1026	2014
28	Kubo Y, Jono T, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin, Inoue Y, Ihn H.	A case of anaplastic large cell lymphoma of skeletal muscle.	J Dermatol	41	999-1002	2014
29	Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.	Aesthetic reconstruction of defects in the lateral side wall of the nose using a local V-Y flap	J Dermatol	41	1026-1028	2014
30	Sakoguchi A, Nakayama W, Jinnin M, Wang Z, Yamane K, Aoi J, Makino K, Kajihara I, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Inoue Y, Ihn H	The expression profile of the toll-like receptor family in scleroderma dermal fibroblasts.	Clin Exp Rheumatol	86	4-9	2014
31	Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H	Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol		1-2	2014
32	Asano Y, Sato S	New criteria for SSc improve the recognition of early disease.	Nat Rev Rheumatol	in press		
33	Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujii K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T,	Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis.	Nat Commun	in press		

	Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S.			
34	Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S	Fli1 haploinsufficiency induces fibrosis, vascular activation and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated mice.	Arthritis Rheumatol	in press
35	Akamata K, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Saigusa R, Nakamura K, Noda S, Aozasa N, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Sumida H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Increased expression of chemerin in endothelial cells due to Fli1 deficiency may contribute to the development of digital ulcers in systemic sclerosis.	Rheumatology (Oxford)	in press
36	Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis.	Exp Dermatol	in press
37	Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Noda S, Akamata K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S.	TLR4 knockout ameliorates tissue fibrosis in the murine models of systemic sclerosis.	Arthritis Rheumatol	in press
38	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	in press
39	Sumida H, Asano Y, Hatano M, Aozasa N, Toyama T, Akamata K, Miyazaki M, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Noda S, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S	Effect of ambrisentan on peripheral circulation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	in press
40	Yanaba K, Asano Y, Akamata K, Noda S, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y,	Circulating galectin-1 concentrations in systemic sclerosis: potential contribution to digital vasculopathy.	Int J Rheum Dis	in press

	Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Sato S					
41	Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Kagami S, Mitsui H, Sato S	Late-onset anaphylactic reactions following i.v. cyclophosphamide pulse in a patient with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus overlap syndrome.	J Dermatol	41	912-914	2014
42	Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H	Decreased interleukin-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis.	Arthritis Rheumatol	66	1636-1647	2014
43	Takahashi T, Asano Y, Sunaga R, Ichimura Y, Taniguchi T, Yamamoto M, Tamaki Z, Takekoshi T, Mitsui H, Sugaya M, Ohse T, Sato S	Successful use of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis on hemodialysis.	J Dermatol	41	533-535	2014
44	Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Noda S, Akamata K, Miyazaki M, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S	Successful experience of rituximab therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with concomitant systemic lupus erythematosus.	J Dermatol	41	418-420	2014
45	Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sato S	Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1.	Arthritis Res Ther	16	R86	2014
46	Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human $\alpha 2(I)$ collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts.	J Dermatol Sci	74	251-259	2014
47	Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Takahashi T, Noda S, Taniguchi T, Toyama T, Aozasa N, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T	Fli1 deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res	306	331-338	2014
48	Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T,	Serum levels of mannose-binding lectin in systemic sclerosis: a possible	Eur J Dermatol	24	123-125	2014

	Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	contribution to the initiation of skin sclerosis in the diffuse cutaneous subtype.				
49	Masui Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T	Serum resistin levels: a possible correlation with pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis.	Rheumatol Int	34	1165-1170	2014
50	Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T	Serum Angiopoietin-like Protein 3 Levels: Possible Correlation with Progressive Skin Sclerosis, Digital Ulcers and Pulmonary Vascular Involvement in Patients with Systemic Sclerosis.	Acta Derm Venereol	94	157-162	2014
51	Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S	Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	24	106-111	2014
52	Motegi S, Toki S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O	Elevated plasma homocysteine level is possibly associated with skin sclerosis in a series of Japanese patients with systemic sclerosis	Journal of Dermatology	41	986-991	2014
53	Motegi S, Okada E, Uchiyama A, Yamada K, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Monma F, Suzuki T, Ishikawa O	Role of endothelin-1/endothelin receptor signaling in fibrosis and calcification in nephrogenic systemic fibrosis	Experimental Dermatology	23	664-669	2014
54	Motegi S, Toki S, Hattori T, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O	No association of atherosclerosis with digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Evaluation of carotid intima-media thickness and plaque characteristics.	Journal of Dermatology	41	604-608	2014
55	Motegi S, Uchiyama A,	Skin sclerosis with elevation of serum	Annals of	26	766-	2014

	Yamada K, Uehara A, Toki S, Ishikawa O	IL-6 possibly associated with IgG4-related disease	Dermatology		777	
56	Motegi S, Ishikawa O	Methotrexate-induced accelerated nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis and scleroderma.	Acta Dermato-Venereologica	94	357-358	2014
57	Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O	Demographic and clinical features of autoimmune thyroid disorder in Japanese patients with systemic sclerosis.	Journal of Dermatology	41		2014
58	茂木 精一郎, 石川 治	皮膚科医からみた強皮症の皮膚病変の診療 - 特に digital ulcer に対する対策について -	月刊リウマチ科	52	290-298	2014
59	茂木 精一郎	全身性強皮症における皮膚潰瘍治療	医学のあゆみ	251	625-631	2014
60	川口鎮司	膠原病性肺高血圧症診療の最前線—早期診断と早期治療の重要性とデュアルエンドセリン拮抗薬の意義	Ther Res	35	81-89	2014
61	川口鎮司	注目される間質性肺炎の依存症 肺高血圧症	日本医師会雑誌	143	970	2014
62	川口鎮司	膠原病に伴う神経障害 強皮症	日本臨床別冊 神経症候群		572-576	2014
63	川口鎮司	混合性結合組織病	日本内科学会雑誌	103	2501-2506	2014
64	Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucas M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, and Kuwana M.	Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement.	Arthritis Care Res.	66(4)	575-584	2014
65	Saketkoo LA,OMERACT Connective Tissue Disease–Interstitial Lung Diseases Working Group, and Delphi Process Collaborators.	Reconciling healthcare professional and patient perspectives in the development of disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung diseases.	J. Rheumatol.	41(4)	792-798	2014
66	Saketkoo LA, Seibold JR and Dephi co-authors.	Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials.	Thorax.	69(5)	436-444	2014
67	Kuwana M, and Okazaki Y.	Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis.	Arthritis Rheumatol.	66(5)	1300-1305	2014
68	Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka	IgG4-related disease in pulmonary	Eur. Respir. J.	43(5)	1516-	2014

	H, Satoh T, and Kuwana M.	arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment.			1519	
69	Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, and Japan MCTD study group	Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus.	Mod. Rheumatol.	24(5)	788-792	2014
70	Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funauchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, and Sasayama S.	Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension.	Heart Vessels.			in press
71	Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, and Kuwana M.	Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis.	Arthritis Rheumatol.			in press
72	桑名正隆	膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方; シクロホスファミド	リウマチ科	51(1)	1-8	2014
73	桑名正隆	強皮症に伴う血管病変としての肺高血圧症	日本呼吸器学会誌	3(4)	498-504	2014
74	桑名正隆	解説. 強皮症の新分類基準	リウマチ科	52(2)	218-255	2014
75	桑名正隆	強皮症の病態と最新治療 (仮)	medicina	印刷中		
76	桑名正隆	混合性結合組織病と肺高血圧症	呼吸器内科	26(4)	257-262	2014
77	桑名正隆	全身性硬化症; 高齢者のリウマチ・膠原病はこう診る	内科	印刷中		
78	Hatta Y, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K	The clinical characteristics of juvenile-onset systemic sclerosis in Japanese patients.	Mod Rheumatol	24	377-379	2014
79	Le Huu D, Kimura H, Date M, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Hau KT, Fujimoto M, Takehara K, Matsushita T.	Blockade of Syk ameliorates the development of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease.	J Dermatol Sci.	74	214-221	2014
80	濱口儒人, 竹原和彦	新しい検査法と診断法 膠原病の病型・予後判定に有用な新しい特異的自己抗体検査	臨床皮膚科	68	58-61	2014
81	長谷川稔	【最新関節リウマチ学 寛解・治癒を目指す研究と最新治療】 全身性強皮症	日本臨床	72 増刊 号3	320-324	2014
82	長谷川稔	皮膚科医による膠原病診療—強皮症と	皮膚科の臨床	56(10)	1455-	2014

		皮膚筋炎についてー			1463	
83	小村一浩, 佐久間純, 長谷川稔	レイノー現象、皮膚潰瘍	リウマチ科	51(5)	493-499	2014
84	長谷川稔	自己抗体と皮膚病変からみていく膠原病診療	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	8(4)	231-238	2014
85	波多野将	Sequential combination therapy を行うも救命できなかった lcSSc-PAH の 1 例	心臓	46(6)	801-804	2014
86	波多野 将	心筋炎後に PAH を発症し、後に弁膜症による PH の合併も認めた Overlap 症候群の 1 例	心臓	46(8)	1163-1166	2014
87	中村祥子, 田辺真彦, 波多野将, 高橋俊二, 岩瀬拓士, 伊藤良則	乳癌骨転移治療中の低酸素血症で PTM(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy) の診断に至った 1 例	乳癌の臨床	29(2)	185-190	2014
88	波多野将	海外主要文献紹介「肺動脈性肺高血圧症における新たなチャネル異常」	Cardio-Renal Diabetes	3(1)	40-43	2014
89	波多野 将	全身性強皮症における肺高血圧症の診断と治療の進歩	医学のあゆみ	251(8)	632-638	2014
90	百村伸一, 川口鎮司, 田村雄一, 波多野将	肺高血圧症の最近の話題 - Report from PH Forum -	Pharma Medica	32(7)	51-58	2014
91	波多野 将	肺高血圧症に期待される新しい治療法 新たな肺高血圧症治療薬としての riociguat	循環器専門医	22(2)	177-182	2014
92	波多野 将, 藤山 直人, 中島 康夫, 早田 悟	肺動脈性肺高血圧症治療における診療実態調	呼吸と循環	62(8)	805-813	2014
93	Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funauchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, Sasayama S	Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension	Heart Vessels		In Press	
94	Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y	Imatinib Alleviated Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy in a Patient With Metastatic Breast Cancer	Clin Breast Cancer		In Press	
95	Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita	Is the Internal Jugular Vein or Femoral Vein a Better Approach Site for Endomyocardial Biopsy in Heart	Int Heart J		In Press	



	O, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M.	Transplant Recipients?				
96	Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Ono M, Komuro I.	Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes.	Circ J	78(12)	2282-2289	2014
97	Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M.	Aortic Insufficiency in Patients With Sustained Left Ventricular Systolic Dysfunction After Axial Flow Assist Device Implantation.	Circ J	In Press		
98	Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M.	Lower rotation speed stimulates sympathetic activation during continuous-flow left ventricular assist device treatment.	J Artif Organs	In Press		
99	Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M.	Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation.	Int Heart J	55(5)	440-444	2014
100	Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Nishimura T, Hatano M, Imamura T, Endo M, Kagami Y, Kubo H, Kashiwa K, Kinugawa K, Kyo S, Komuro I, Ono M.	Midterm outcome of implantable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: Single-center experience in Japan.	J Cardiol	In Press		
101	Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M, Komuro I.	Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure.	Circ J	78(9)	2259-2267	2014
102	Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I.	Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure.	Circ J	78(9)	2240-2249	2014
103	Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Amiya E, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I.	Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support.	Circ J	78(6)	1396-1404	2014
104	Imamura T, Kinugawa K, Murasawa T, Kagami Y,	Cardiac allograft vasculopathy can be distinguished from donor-transmitted	Int Heart J	55(2)	178-180	2014

	Endo M, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Komuro I, Ono M.	coronary atherosclerosis by optical coherence tomography imaging in a heart transplantation recipient: double layered intimal thickness.				
105	Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I.	Urine sodium excretion after tolvaptan administration is dependent upon baseline serum sodium levels: a possible explanation for the improvement of hyponatremia with scarce chance of hypernatremia by a vasopressin receptor antagonist.	Int Heart J	55(2)	131-137	2014
106	藤本学、浅野善英、石井貴之、小川文秀、川上民裕、小寺雅也、浅井 純、岩田洋平	膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の治療アルゴリズム	デルマ	印刷中		
107	Toshiyuki Yamamoto	Reactive oxygen species and scleroderma.	Systems biology of free radicals and anti-oxidants (Springer)		3737-3752	2014
108	井上なつみ 清水正樹 田崎優子 石川さやか 上野和之 横山忠史 谷内江昭宏 麦井直樹	若年性皮膚筋炎/全身性強皮症における Nailfold Video Capillaroscopy の臨床的有用性	小児リウマチ	5	21-25	2014