

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・診療ガイドラインに関する研究**

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 尹 浩信

平成 30 (2018) 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・診療ガイドラインに関する研究 ……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、牧野貴充、山本俊幸

研究協力者 麦井直樹

協力者 佐藤伸一

・ 分担研究報告書

1. 全身性強皮症の診断基準の妥当性の検証 ……21

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、
牧野貴充

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

2. 全身性強皮症・新診断基準の妥当性に関する検討 ……25

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、
牧野貴充

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

3. 2016年厚生労働省研究班作成の全身性強皮症診断基準の検証 ……31

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、
牧野貴充

協力者 佐藤伸一、高木香恵、栃本明子、市村祐輝

研究代表者 尹 浩信

4. 厚生労働省強皮症研究班が作成した全身性強皮症診断基準の有用性に関する検討 ……………	39
研究分担者 竹原和彦(金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態)	
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、波多野将、藤本 学、 牧野貴充	
協力者 佐藤伸一、濱口儒人	
研究代表者 尹 浩信	
5.全身性強皮症の診断基準の妥当性について ……………	45
研究分担者 牧野貴充(熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科)	
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、 藤本 学	
協力者 佐藤伸一、牧野雄成、澤村創一郎、島田秀一、川野勇歩	
研究代表者 尹 浩信	
6.本邦における全身性強皮症早期重症例の臨床症状の推移 -多施設前向き研究- ……………	48
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、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、高橋裕樹、 竹原和彦、波多野将、藤本 学、牧野貴充	
協力者 佐藤伸一、田中住明、宇都宮慧、遠藤平仁、小川文秀	
研究代表者 尹 浩信	
7. 群馬大学皮膚科における全身性強皮症と硬化性萎縮性苔癬の重症度について ……………	57
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、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、牧野貴充、山本俊幸	
協力者 佐藤伸一、茂木精一郎、関口明子	
研究代表者 尹 浩信	
8. 食道障害を合併した全身性強皮症の臨床的特徴について ……………	61
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、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、牧野貴充、山本俊幸	
協力者 佐藤伸一、茂木精一郎、山崎咲保里、関口明子、藤原千紗子	
研究代表者 尹 浩信	

9. 心臓病変及び肺高血圧症 重症度分類, CQ 及び診療アルゴリズムの検証……………66
研究分担者 波多野将(東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座)
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、
牧野貴充
協力者 佐藤伸一、小室一成
研究代表者 尹 浩信
10. リハビリテーションの診療ガイドライン 日本人全身性強皮症の健康関連 QOL
EQ-5D-5L と HAQ および臨床所見の検討……………72
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、牧野貴充
協力者 佐藤伸一、濱口儒人、松下貴史、能登真一、染谷富士子
研究代表者 尹 浩信
11. 強皮症における重症虚血肢の臨床特徴 ……………79
研究分担者 桑名正隆(日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野)
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、
牧野貴充
協力者 佐藤伸一、白井悠一郎、岡崎有佳
研究代表者 尹 浩信
12. 成人限局性強皮症の簡易的日常生活動作障害スコアリングシステムの有用性……………90
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、牧野貴充、山本俊幸
協力者 佐藤伸一、冲山奈緒子
研究代表者 尹 浩信
13. 好酸球性筋膜炎の病態解明を目指した、マウス筋膜炎モデル……………94
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、牧野貴充
協力者 佐藤伸一
研究代表者 尹 浩信

14. 好酸球性筋膜炎の診療ガイドラインの妥当性の検証……………98

研究分担者 神人正寿(和歌山県立医科大学医学部皮膚科)

研究分担者 浅野善英、石川 治、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、牧野貴充、山本俊幸

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………105

. 研究成果の刊行物 ……………119

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
に関する研究

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

A. 研究目的

2004年に厚生労働省強皮症調査研究班により「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」が作成され、2007年に改訂された。2010年にはEBMに基づいた「全身性強皮症診療ガイドライン」が公表された。欧米の全身性強皮症の診断基準の改定および治療の変化に対応するため、我々は「全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」を完成させ、2016

年に発表した。我々の策定した全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの妥当性を評価し、これらの診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの次回改訂にむけて検討を行う。

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、

今年度は全身性強皮症の診断基準の検討を行った。さらに限局性強皮症の重症度分類について日常生活動作に基づくスコアリングシステムを新たに策定した。

(倫理面への配慮)

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

全身性強皮症の診断基準に関しては臓器毎、各疾患毎に感度・特異度について検証を行った。これまで用いられてきた診断基準によって全身性強皮症と診断された患者について 2016 年に我々が策定した診断基準に当てはめることにより感度を検討した。また、全身性強皮症と膠原病疾患において新しい診断基準によって全身性強皮症を正確に判定できるか定量的に検証した。

限局性強皮症の重症度分類については、日常生活動作に基づくスコアリングシステム (LoS disability score) を開発し、15 歳以上の限局性強皮症患者で評価した。

D. 考案

全身性強皮症の臓器毎、各疾患毎に感度・特異度を担当者ごとに検討し、班会議、メール会議を頻回に行い、班員で検証した結果、我々の策定した診断基準が旧診断基準と比較して全身性強皮症において感度・特異度ともに高いものであった。早期の症例や軽症例については症例数が少ないことから、今後も継続して検討を行う必要がある。

また限局性強皮症の重症度分類については、食事・歩行・階段昇降・着替えの 4 項目につき、ADL 障害の有無で簡易に評価できる LoS disability score システムを考案した。本 ADL 評価システムで解析すると、罹患部位の数と下肢病変の有無が ADL 低下と有意に関連していた。また、内服加療が選択されている症例は、罹患部位が多いことが分かった。

E. 結論

新しい全身性強皮症の診断基準に関しては各臓器ともに感度・特異度ともに優れていた。早期例・軽症例については症例数が少ないことから検証が不十分であるが、早期治療が全身性強皮症の治療経過を大幅に改善することからも早期例・軽症例の感度・特異度を高める必要がある。

限局性強皮症の重症度については我々が開発した LoS disability score システムにより簡易に評価することが可能となった。しかしながら ADL 障害のリスク因子が大きく関連することからこれらの因子について十分な検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishibashi T, Jinnin M, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Bullous dermatosis of the elderly leg: a new clinical entity?

- Drug Discov Ther, in press.
2. Kanamori S, Kajihara I, Kanazawa-Yamada S, Otsuka-Maeda S, Ihn H. Expression of aurora kinase A in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol*, in press.
 3. Jinnin M, Yamamoto T, Asano Y, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. Guideline for diagnostic criteria, severity classification and treatment of eosinophilic faciiitis. *J Dermatol*, in press.
 4. Ikeda I, Igata T, Ihn H. First aid for skin tears by mini patch grafting from the flap edge. *J Emerg Med*, in press.
 5. Yamamoto Y, Makino T, Kudo H, Ihn H, Fujiwara K, Shin M. Immunocytochemistry for polyamines in rat hair follicle using two monoclonal antibodies specific for spermine and sperminidine and for putrescine. *Histochem Cell Biol*, in press.
 6. Sonoda-Shimada K, Kajihara I, Shimada S, Igata T, Jinnin M, Honda Y, Ihn H. A case of pigmented lipofibromatosis in a 27-year-old woman. *J Dermatol*, in press.
 7. Noda-Yamashita T, Kajihara I, Kidou M, Ihn H. Dyskeratosis congenital associated with congenital hypothyroidism. *J Dermatol*, in press.
 8. Inoue M, Miyashita A, Noguchi H, Hirose N, Nishimura K, Masuda M, Ihn H. Human protothecosis in Japan: A belated case report with current status. *J Dermatol*, in press.
 9. Kajihara I, Yamada-Kanazawa S, Maeda-Otsuka S, Jinnin M, Akaike K, Ihn H. Secukinumab-induced interstitial pneumonia in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol*, in press.
 10. Umezaki N, Ishimoto T, Koba I, Nakaya T, Mawatari M, Kuramoto K, Izumi D, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Inoue Y, Ihn H, Baba H. Anorectal malignant melanoma with extensive intraepithelial extension: report of a case. *Int Canc Conf J*, in press.
 11. Ogata-Aoki H, Higashi-Kuwata N, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Hashiguchi Y, Hamada A, Kobayashi H, Ihn H, Okada S, Mitsuya H. Raltegravir blocks the infectivity of red-fluorescent-protein (mCherry)-labeled HIV-1JR-FL in the setting of post-exposure prophylaxis in NOD/SCID/Jak3^{-/-} mice transplanted with human PBMCs. *Antiviral Res*, 149: 78-88, 2018.
 12. Aoi J, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of malignant melanoma using RREB1, MyB, Cep 6, and CCND1 probes in Japanese patients. *Dermatologica Sinica*, 35: 213-214, 2017.
 13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Ggas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Svhenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-

- Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, LeBBE C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kin TM, de Prol V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascerta PA, Cinat G, Zarba J, Brown M, Carlino M, Cebon J, Haydon A, Hersey P, Hill A, McNeil C, Millward M, Laimer M, Richtig E, Bauriain JF, Beuselinck B, Kruse V, Neyns B, Claveau J, Miller W, Savage K, Arenberger P, Krajsova I, Kubala E, Vantuchova Y, Hernberg M, Skyttä T, Dreno B, Bafaloukos D, Liskay G, Donnellan P, Gullo G, McCaffrey J, Cognetti F, Guidoboni M, Queirolo P, Fujimoto M, Ihn H, Inozume T, Koga H, Ozawa K, Takenouchi T, Uchi H, Yoshikawa S, Lee DH, Lee J, Shin SJ, Hospers G, Koornstra R, Van Den Eertwegh A, Vreugdenhil G, Nyakas M, Straume O, Pikiel J, Ziobro M, Ciuleanu T, Cohen G, Jacobs C, McAdam G, Rapoport BL, Vorobiof D, Berrocal A, De La Cruz L, Carneiro A, Ny L, Dummer R, Chen YY, Lin CY, Faust G, Herbert C, Lorigan P, Nathan P, Ottensmeier C, Plummer R, Wagstaff J, Agarwala S, Amatruda T, Amin A, Curti B, Daniels G, Daud A, Fecher L, Gaughan E, Hamid O, Hernandez Aya L, Hutchins L, Infante J, Kendra K, Khushalani N, Kim K, Luke J, Lutzky J, Nair S, Ott PA, Pavlick A, Pecora A, Reuben D, Salama A, Shoushtari A, Silk A, Taylor M, Thomas S, Zaiden R. Ajuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Eng J Med* 377: 1824-1835, 2017.
14. Abe M, Nishigori C, Torii H, Ihn H, Ito K, Nagaoka M, Isogawa N, Kawaguchi I, Tomochika Y, Kobayashi M, Tallman AM, Papp KA. Tofacitinib for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Japanese patients: Subgroup analyses from a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *J Dermatol*, 44 : 1228–1237,2017.
 15. Ide M, Jinnin M, Tomizawa Y, Wang Z, Kajihara I, Fukushima S, Hashizume Y, Asano Y, Ihn H. Transforming growth factor β inhibitor Repsox down-regulates collagen expression of scleroderma dermal fibroblasts and prevents bleomycin-induced mice skin fibrosis. *Exp Dermatol*, 26: 1139-1143, 2017.
 16. Nakashima S, Jinnin M, Kanemaru H, Kajihara I, Igata T, Okamoto S, Tazaki Y, Harada M, Masuguchi S, Fukushima S, Masuzawa M, Amoh Y, Masuzawa M, Ihn H. The role of miR-210, E2F3 and ephrin A3 in angiosarcoma cell proliferation. *Eur J Dermatol*, 27: 464-471, 2017.
 17. Ichihara A, Jinnin M, Ihn H. Treatment of psoriasis with ustekinumab improved skin tightening in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 106: 208-210, 2017.

18. Egashira S, Jinnin M, Ajino M, Shimozone N, Okamoto S, Tasaki Y, Hirano A, Ide M, Kijihara I, Aoi J, Harada M, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Chronic sun exposure-related fusion oncogenes EGFR-PPARGC1A in cutaneous squamous cell carcinoma. *Sci Rep*, 7: 12654, 2017.
19. Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H. RXRB is an MHC-encoded susceptibility gene associated with anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*, 137: 1878-1886, 2017.
20. Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Oyama B, Hashimoto T, Ihn H. Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy. *Australas J Dermatol*, 58: e120-e122, 2017.
21. Yamada-Kanazawa S, Kajihara I, Fukushima S, Jinnin M, Masuzawa M, Makuzawa M, Amoh Y, Hoshina D, Abe R, Ihn H. Inhibition of heat shock protein 90 exerts antitumor effect in angiosarcoma: involvement of the vascular endothelial growth factor signaling pathway. *Br J Dermatol*, 177: 456-469, 2017.
22. Izumiya Y, Jinnin M, Kimura Y, Wang Z, Onoue Y, Hanatani S, Araki S, Ihn H, Ogawa H. Expression of Let-7 family microRNAs in skin correlates negatively with severity of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 8: 98-102, 2017.
23. Nakamura Y, Kajihara I, Yamada-Kanazawa S, Maeda-Otsuka S, Johno T, Aoi J, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Intratumor dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA expression levels are decreased in extramammary Paget's disease. *Drug Discov Ther*, 11: 152-155, 2017.
24. Higashi-Kuwata N, Ogata-Aoki H, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Kuwamura T, Ihn H, Kobayashi H, Okada S, Mitsuya H. Early phase dynamics of traceable mCherry fluorescent protein-carrying HIV-1 infection in human peripheral blood mononuclear cells-transplanted NOD/SCID/Jak3^{-/-} mice. *Antiviral Res*, 144: 83-92, 2017.
25. Sawamura S, Jinnin M, Shimbara M, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Serum levels of genomic DNA of $\beta 1(I)$ collagen are elevated in scleroderma patients. *J Dermatol*, 44: 927-931, 2017.
26. Sawamura S, Kajihara I, Jinnin M, Honda Y, Ihn H. Cutaneous spindle cell adenolipoma on the nose: A rare variant of

- lipoma. *J Dermatol*, 44: e156-e157, 2017.
27. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Iizuka H, Uehara J, Ohtsuka F, Fujisawa Y, Tekenouchi T, Isei T, Iwatsuki K, Uchi H, Ihn H, Minami H, Tahara H. Cytokine biomarkers to predict antitumor responses to nivolumab suggested in a phase 2 study for advanced melanoma. *Cancer Sci*, 1022-1031, 2017.
28. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Uehara J, Fujimoto M, Takenouchi T, Otsuka M, Uchi H, Ihn H, Minami H. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: a phase II study. *Cancer Sci*, 108: 1223-1230, 2017.
29. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Ihn H. Ungual aspergillosis successfully treated with topical efinaconazole. *J Dermatol*, 44: 848-850, 2017.
30. Sato Y, Kajihara I, Yamada-Kanazawa S, Jinnin M, Ihn H. S100A7 expression levels in coordination with IL-8 indicate the clinical response to infliximab for psoriasis patients. *J Dermatol*, 44: 838-839, 2017.
31. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Yaguchi T, Tashima H, Ihn H. Multiple subcutaneous *Candida* abscesses on the palm and fingers in an immunocompetent patient. *J Dermatol*, 44: e174-e177.
32. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Tanaka M, Yaguchi T, Sonoda K, Ihn H. Fungal melanonychia: Ungual phaeohyphomycosis caused by *Botryosphaeria dothidea*. *Acta Derm Venereol*, 97: 765-766, 2017.
33. Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Japanese Scleroderma Genetic Consortium, Caramaschi P, Hunzelman N, Baron M, Hassouns P, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Torii T, Tsuchiya N, Takehara K, Sato S, Ihn H, Riccieri V, Melchers I, Valentini G, Cauvet A, Martinez M, Mimori T, Matsuda F, Allanore Y. Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association study identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 76: 1150-1158, 2017.
34. Torii H, Nakano M, Yano T, Kadono K, Nakagawa H, Fujita Y, Horie K, Ito M, Iitani M, Ito K, Kaneko T, Akasaka T, Ohtsuki M, Yasuda M, Abe M, Tanida Y, Terui T, Arai S, Nakano T, Etoh T, Asano Y, Umezawa Y, Saeki H, Adachi M, Seishima M, Tokura Y, Morita A, Yamanaka K, Tani M, Tanimura H, Yamazaki F, Nishigori C, Kaneko S, Muto M, Nakamura M, Hino R, Nakayama J, Nakano T, Utani A, Sato T, Ihn H. Efficacy and safety of dose escalation of

- infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: Results of the SPREAD study. *J Dermatol*, 44: 552-559, 2017.
35. Yamazaki N, Takenouchi N, Fujimoto M, Ihn H, Uchi H, Inozume T, Kiyohara Y, Uhara H, Nakagawa K, Furukawa H, Wada H, Noguchi K, Shimamoto T, Yokota K. Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother Pharmacol*, 79: 651-660, 2017.
36. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Yaguchi T, Sano A, Mitsui N, Watanabe S, Ihn H. Subcutaneous cystic phaeohyphomycosis due to *Pleurostomophora richardiae*. *J Dermatol*, 44: e62-e63, 2017.
37. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Cameron GS, Osuntokun OO, Akasaka T, Asano Y, Etoh T, Fujita Y, Hashimoto T, Higashiyama M, Igarashi A, Ihn H, Iwatsuki K, Kabashima K, Kawada A, Kawashima M, Nakamura K, Okubo Y, Okuyama R, Ozawa A, Sayama K, Seishima M, Shiohara T, Takahara M, Takahashi H, Takehara K, Tanase K, Tani M, Umezawa Y, Watanabe H, Yamanaka K. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol*, 44: 355-362, 2017.
38. Egashira S, Kajihara I, Kanemaru H, Uemura-Kiyohara M, Yamada-Kanazawa S, Nakahara S, Nagamoto E, Fukushima S, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H. Achieved good response of S-1 and docetaxel combination chemotherapy in two patients with metastatic extramammary Paget's disease. *J Dermatol*, 44: e103-e104, 2017.
39. Maeda S, Kajihara I, Ogata A, Johno T, Jinnin M, Ihn H. Bromoderma in a pituitary adenoma patient treated with bromocriptine. *J Dermatol*, 44: e95-e96, 2017.
40. Wang Z, Jinnin M, Harada M, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Diagnosis of nail psoriasis: evaluation of nail-derived microRNAs as potential novel biomarkers. *Eur J Dermatol*, 27: 20-27, 2017.
41. Harada M, Jinnin M, Wang Z, Hirano A, Tomizawa Y, Kira T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. The expression of miR-124 increases in aged skin to cause cell senescence and it decreases in squamous cell carcinoma. *Biosci Trends*, 10: 454-459, 2017.
42. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H,

- Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*, 85: 77-84, 2017.
43. Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Ihn H. Ungual hyalohyphomycosis caused by *Fusarium proliferatum* in an immunocompetent patient. *J Dermatol*, 44: 88-90, 2017.
44. Nakayama W, Jinnin M, Tomizawa Y, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Makino K, Honda N, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Dysregulated Interleukin-23 signalling contributes to the increased collagen production in scleroderma fibroblasts via balancing microRNA expression. *Rheumatology*, 56: 145-155, 2017.
45. Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y, Ihn H, Tanaka S, Asano Y, Motegi S, Kuwana M, Endo H, Takehara K. Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: prospective, multicenter, open-label study. *J Dermatol*, 44: 13-17, 2017.
46. Nakahara S, Fukushima S, Yamashita J, Kubo Y, Tokuzumi A, Miyashita A, Harada M, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H. AT-rich interaction domain-containing protein 3B is a new tumor marker for melanoma. *Acta Derm Venereol*, 96: 112-114, 2017.
47. 宮下 梓、新森大祐、神人正寿、山下直子：慢性型頸部放線菌症の1例。臨床皮膚科 71: 528-532, 2017.
48. 伊方敏勝、森 弘樹、西村祐紀、坂本佳奈、原田美穂、増口信一、尹 浩信、岡崎 睦：2灯撮影における顔面正面像の最適な撮影条件の検討。形成外科 60: 1313-1320, 2017.
49. 吉野雄一郎、天野正宏、尾本陽一、川口雅一、境 恵祐、土井直孝、橋本 彰、林 昌浩、間所直樹、浅井 純、浅野善英、安部正敏、池上隆太、石井貴之、為政大幾、磯貝善蔵、伊藤孝明、井上雄二、入澤亮吉、岩田洋平、大塚正樹、加藤裕史、門野岳史、金子 栄、加納宏行、川上民裕、久木野竜一、幸野 健、古賀丈二、小寺雅也、櫻井英一、皿山泰子、新谷洋一、谷岡未樹、谷崎英昭、辻田 淳、中西健史、長谷川稔、廣崎邦紀、藤田英樹、藤本 学、藤原 浩、前川武雄、松尾光馬、茂木精一郎、八代 浩、山崎修、レパブー・アンドレ、立花隆夫、尹浩信：創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-6：熱傷診療ガイドライン。日皮会誌 127: 2261-2292, 2017.
50. 伊藤孝明、久木野竜一、皿山泰子、谷岡未樹、前川武雄、八代 浩、浅井 純、浅野善英、安部正敏、天野正宏、池上隆太、石井貴之、為政大幾、磯貝善蔵、井上雄二、入澤亮吉、岩田洋平、大塚正樹、

尾本陽一、加藤裕史、谷崎英昭、門野岳史、金子 栄、加納宏行、川上民裕、川口雅一、幸野 健、古賀丈二、小寺雅也、境 恵祐、櫻井英一、新谷洋一、辻田 淳、土井直孝、中西健史、橋本 彰、長谷川稔、林 昌浩、廣崎邦紀、藤田英樹、藤本 学、藤原 浩、松尾光馬、間所直樹、茂木精一郎、山崎 修、吉野雄一郎、レパブー・アンドレ、立花隆夫、尹 浩信：創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-5：下腿潰瘍・下肢静脈瘤診療ガイドライン。日皮会誌 127: 2239-2259, 2017.

51. 藤本 学、浅井 純、浅野善英、石井貴之、岩田洋平、川上民裕、小寺雅也、安部正敏、天野正宏、池上隆太、為政大幾、磯貝善蔵、伊藤孝明、井上雄二、入澤亮吉、大塚正樹、尾本陽一、加藤裕史、門野岳史、金子 栄、加納宏行、川口雅一、久木野竜一、幸野 健、古賀丈二、境 恵祐、櫻井英一、皿山泰子、新谷洋一、谷岡未樹、谷崎英昭、辻田 淳、土井直孝、中西健史、橋本 彰、長谷川稔、林 昌浩、廣崎邦紀、藤田英樹、藤原 浩、前川武雄、松尾光馬、間所直樹、茂木精一郎、八代 浩、山崎 修、吉野雄一郎、レパブー・アンドレ、立花隆夫、尹 浩信：創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-4：膠原病・血管炎ガイドライン。日皮会誌 127: 2033-2075, 2017.
52. 為政大幾、安部正敏、池上隆太、加藤裕史、櫻井英一、谷崎英昭、中西健史、松尾光馬、山崎 修、浅井 純、浅野善英、天野正宏、石井貴之、磯貝善蔵、伊藤孝

明、井上雄二、入澤亮吉、岩田洋平、大塚正樹、尾本陽一、門野岳史、金子 栄、加納宏行、川上民裕、川口雅一、久木野竜一、幸野 健、古賀丈二、小寺雅也、境 恵祐、皿山泰子、新谷洋一、谷岡未樹、辻田 淳、土井直孝、橋本 彰、長谷川稔、林 昌浩、廣崎邦紀、藤田英樹、藤本 学、藤原 浩、前川武雄、間所直樹、茂木精一郎、八代 浩、吉野雄一郎、レパブー・アンドレ、立花隆夫、尹 浩信：創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-3：糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン。日皮会誌 127: 1989-2031, 2017.

53. 藤原 浩、磯貝善蔵、入澤亮吉、大塚正樹、門野岳史、古賀丈二、廣崎邦紀、浅井 純、浅野善英、安部正敏、天野正宏、池上隆太、石井貴之、為政大幾、伊藤孝明、井上雄二、岩田洋平、尾本陽一、加藤裕史、金子 栄、加納宏行、川上民裕、川口雅一、久木野竜一、幸野 健、小寺雅也、境 恵祐、櫻井英一、皿山泰子、新谷洋一、谷岡未樹、谷崎英昭、辻田 淳、土井直孝、中西健史、橋本 彰、長谷川稔、林 昌浩、藤田英樹、藤本 学、前川武雄、松尾光馬、間所直樹、茂木精一郎、八代 浩、山崎 修、吉野雄一郎、レパブー・アンドレ、立花隆夫、尹 浩信：創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-2：褥瘡診療ガイドライン。日皮会誌 127: 1933-1988, 2017.
54. 藤原 浩、磯貝善蔵、入澤亮吉、大塚正樹、門野岳史、古賀丈二、廣崎邦紀、浅井 純、浅野善英、安部正敏、天野正宏、

- 池上隆太、石井貴之、為政大幾、伊藤孝明、井上雄二、岩田洋平、加藤裕史、金子 栄、加納宏行、川上民裕、川口雅一、久木野竜一、幸野 健、小寺雅也、境恵祐、櫻井英一、皿山泰子、新谷洋一、谷岡未樹、谷崎英昭、辻田 淳、土井直孝、中西健史、橋本 彰、長谷川稔、林昌浩、藤田英樹、藤本 学、前川武雄、松尾光馬、間所直樹、茂木精一郎、八代浩、山崎 修、吉野雄一郎、レパブー・アンドレ、立花隆夫、尹 浩信：創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-2：褥瘡診療ガイドライン。日皮会誌 127: 1689-1744, 2017.
55. 井上雄二、金子 栄、加納宏行、新谷洋一、辻田 淳、長谷川稔、藤田英樹、茂木精一郎、レパブー・アンドレ、浅井純、浅野善英、安部正敏、天野正宏、池上隆太、石井貴之、為政大幾、磯貝善蔵、伊藤孝明、入澤亮吉、岩田洋平、大塚正樹、尾本陽一、加藤裕史、門野岳史、川上民裕、川口雅一、久木野竜一、幸野健、古賀丈二、小寺雅也、境 恵祐、櫻井英一、皿山泰子、谷岡未樹、谷崎英昭、土井直孝、中西健史、橋本 彰、林 昌浩、廣崎邦紀、藤本 学、藤原 浩、前川武雄、松尾光馬、間所直樹、八代 浩、山崎 修、吉野雄一郎、立花隆夫、尹浩信：創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-1：創傷一般ガイドライン。日皮会誌 127: 1659-1687, 2017.
56. 川野勇歩、梶原一亨、山田早織、市原麻子、牧野雄成、福島 聡、神人正寿、尹浩信：乾癬患者におけるインフリキシマブ治療継続率～熊本大学における検討～。臨床皮膚 71: 555-558, 2017.
57. 中島聡子、宮下 梓、新森大祐、神人正寿、尹 浩信、山下直子：慢性型頸部放線菌症の 1 例。臨床皮膚 71: 528-532, 2017.
58. 牧野公治、西 葉月、尹 浩信：フェノトリンローションを用いて治療した 2~3 歳児の通常疥癬 5 例。西日皮膚 79: 59-63, 2017.
2. 学会発表
1. 2018.1.13 厚生労働省「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関する研究」研究班 2017 年度班会議・第 21 回強皮症研究会議（東京）
2. 沖山奈緒子、浅野善英、濱口儒人、神人正寿、茂木精一郎、小泉 遥、長谷川稔、石川 治、佐藤伸一、竹原和彦、山本俊幸、藤本 学、尹 浩信。「成人限局性強皮症の新規簡易日常生活動作障害スコアリングシステムの有効性」
3. 澤村創一郎、牧野雄成、神人正寿、尹浩信。「皮膚画像解析ソフト（VISIA-Evolution®）を用いた全身性強皮症患者の顔面皮膚の状態の解析」
4. 2018.1.13 厚生労働省「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関する研究」研究班 2017 年度班会議・第 21 回強皮症研究会議（東京）
5. 宇都宮 慧、長谷川 稔、浅野善英、石

- 川 治、遠藤平仁、小川文秀、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、佐藤伸一、高橋裕樹、竹原和彦、田中住明、藤本 学、尹浩信。「本邦における全身性強皮症早期重症例の臨床症状の推移：多施設前向き研究」2018.1.13 厚生労働省「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関する研究」研究班 2017 年度班会議・第 21 回強皮症研究会議（東京）
6. 岡 晃、石川 治、竹原和彦、藤本 学、長谷川 稔、桑名正隆、川口鎮司、山本俊幸、高橋裕樹、後藤大輔、佐藤伸一、浅野善英、遠藤平仁、神人正寿、尹 浩信。「全身性強皮症エクソーム解析」2018.1.13 厚生労働省「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関する研究」研究班 2017 年度班会議・第 21 回強皮症研究会議（東京）
7. 島田秀一、牧野雄成、神人正寿、尹 浩信。「全身性強皮症における C-X-C motif chemokine ligand 17 (CXCL-17) の機能の検討」2018.1.13 厚生労働省「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関する研究」研究班 2017 年度班会議・第 21 回強皮症研究会議（東京）
8. 小泉 遼、Vu Huy Luong、知野剛直、尾山徳孝、長谷川稔、丹羽眞一郎、大塚雅巳、尹 浩信。「強皮症マウスモデルを用いた既存化合物 LKC0008 の抗線維化作用の検討」2018.1.13 厚生労働省「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関する研究」研究班 2017 年度班会議・第 21 回強皮症研究会議（東京）
9. 牧野雄成、Maria Trojanowska、尹 浩信。「全身性強皮症の線維化病態に対して platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)阻害剤が与える影響の検討」2018.1.13 厚生労働省「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関する研究」研究班 2017 年度班会議・第 21 回強皮症研究会議（東京）
10. Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Takehara K, Sato S, Ihn H. RXRB is a MHC-encoded susceptibility gene associated with anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis.
11. 2017.12.15-17 42 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Kochi)
12. Fukushima S, Inamori Y, Kubo Y, Nakahara S, Miyashita A, Tsuruta M, Tokuzumi A, Niimori D, Jinnin M, Ihn H. Serum levels of soluble PD-L1 in patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 antibodies.
13. 2017.12.15-17 42 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Kochi)
14. Sawamura S, Jinnin M, Shimbara M,

- Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Serum $\alpha 1(I)$ collagen DNA as a potential biomarker for scleroderma patients. 2017.12.15-17 42 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Kochi)
15. 牧野雄成、神人正寿、尹 浩信。「全身性強皮症の過剰な I 型コラーゲン産生におけるマイクロ RNA let-7a の関与の検討」 Makino K, Jinnin M, Ihn H. The contribution of microRNA let-7a to the excessive production of type I collagen in systemic sclerosis. 2017.12.6-9 2017 年度生命科学系学会年次大会第 40 回日本分子生物学会年会・第 40 回日本生化学大会 (神戸)
 16. 梶原一亨、尹 浩信。「乳房外パジェット病における 5-FU 代謝酵素の発現レベル」 2017.12.6-9 2017 年度生命科学系学会年次大会第 40 回日本分子生物学会年会・第 40 回日本生化学大会 (神戸)
 17. 水橋 覚、中山若菜、梶原一亨、尹 浩信。「尋常性乾癬に合併した水疱性類天疱瘡の 1 例」 2017.12.3 日本皮膚科学会第 221 回熊本地方会
 18. 草葉雄道、青井 淳、牧野雄成、江頭翔、尹 浩信。「脂腺母斑より生じた骨化を伴う基底細胞癌の 1 例」 2017.12.3 日本皮膚科学会第 221 回熊本地方会
 19. 金子彰良、三宅大我、牧野雄成、市原麻子、尹 浩信。「左耳介後部に生じた warty dyskeratoma の 1 例」 2017.12.3 日本皮膚科学会第 221 回熊本地方会
 20. 1190. 草葉雄道、青井 淳、牧野雄成、江頭 翔、尹 浩信。「脂腺母斑より生じた骨化を伴う基底細胞癌の 1 例」 2017.12.3 日本皮膚科学会第 221 回熊本地方会
 21. 廣瀬美希、野口博光、比留間政太郎、松本忠彦、福島 聡、尹 浩信。「健常人に生じた candida albicans による多発皮下膿瘍」 2017.12.3 日本皮膚科学会第 221 回熊本地方会
 22. Kudo H, Jinnin M, Ihn H. Dysregulated interleukin-37 signaling contributes to the increased collagen production in scleroderma skin. 2017.10.29-11.2 International Cytokine & Interferon Society 2017 (金澤)
 23. 廣瀬美希、野口博光、比留間政太郎、松本忠彦、加納 塁、矢口貴志、田中 勝、尹 浩信。「Botryosphaeria dothidea による爪黒色菌糸症」 2017.10.28-29 第 69 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (熊本)
 24. 池田 勇、工藤英郎、山ノ内祥訓、中西義孝、尹 浩信。「小型・低価格な顕微鏡カメラの開発」 2017.10.28-29 第 69 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (熊本)
 25. 山下智香、神人正寿、尹 浩信。「当院における乳児血管腫に対するプルプラノール内服療法の検討」 2017.10.28-29 第 69 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (熊本)

26. 宮下加奈子、伊方敏勝、石橋卓行、増口信一、佐藤広生、坂口 尚、福島 聡、尹 浩信。「放射線療法、CA 療法が著効し、神経脈管浸潤を伴った鼠径リンパ節転移有棘細胞癌に手術が可能となった1例」2017.10.28-29 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会（熊本）
27. 栗山春香、福島 聡、木村俊寛、鶴田美菜、久保陽介、徳澄重紀、中原智史、宮下 梓、神人正寿、尹 浩信。「免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性黒色腫例の臨床的検討」2017.10.28-29 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会（熊本）
28. 石松翔子、工藤英郎、新森大祐、米村雄士、梶原一亨、牧野雄成、尹 浩信。「当科における難治性皮膚潰瘍に対する再生医療の取り組み」2017.10.28-29 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会（熊本）
29. 山本俊幸、神人正寿、尹 浩信。全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬 診療ガイドライン講習会 4「好酸球性筋膜炎」2017.10.28-29 第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会（熊本）
30. Kanemaru H, Satoh T, Fukuhsima S, Ihn H, Akira S. The antitumor effect of basic leucine zipper transcription factor ATF-like 2 through IL-12 p40 upregulation.2017.9.27-30,47 th Annual ESDR Meeting 2017 (Salzburg)
31. Tsuruta M, Fukushima S, Hayano S, Yoshikawa T, Kawabe K, Makino T, Jinnin M, Ihn H. Secreted protein acidic and rich in Cysteine, a new biomarker of localized scleroderma. 2017.9.27-30,47 th Annual ESDR Meeting 2017 (Salzburg)
32. Hasegawa M, Luong VH, Chino T, Oyama N, Sasaki Y, Ogura D, Niwa S, Fujita M, Okamoto Y, Otsuka M, Ihn H. A novel TGF- β /Smad signaling inhibitor ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis.2017.9.27-30,47 th Annual ESDR Meeting 2017 (Salzburg)
33. Sawamura S, Jinnin M, Shimbara M, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. Serum levels of genomic DNA of α 1(I) collagen are detectable and elevated in scleroderma patients.2017.9.27-30,47 th Annual ESDR Meeting 2017 (Salzburg)
34. Fukushima S, Inoue H, Park J, Kiyotani K, Kiniwa Y, Fujisawa Y, Kato H, Asai J, Yokota K, Ihn H, Nakamura Y. Immune biomarkers to predict response of nivolumab, intratumoral gene expression and T cell receptor repertoire analysis. 2017.9.27-30,47 th Annual ESDR Meeting 2017 (Salzburg)
35. Kubo Y, Fukushima S, Nakahara S, Miyasita A, Zhang R, Iwama T, Nakatsura T, Uemura Y, Senju S, Hironobu Ihn. Immunotherapy against metastatic melanoma with iPS cell-derived myeloid cell lines producing IFN- β or IL-

- 15.2017.9.27-30,47th Annual ESDR Meeting 2017 (Salzburg)
36. 牧野貴充、神人正寿、梶原一亨、牧野雄成、本多教稔、尹 浩信。「全身性強皮症におけるボセンタンの皮膚潰瘍抑制効果と副作用の検討。」2017.9.23-24 第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (福島)
37. 市原麻子、神人正寿、尹 浩信。「乾癬患者血清を用いたエキソソーム測定」2017.9.8-9 第32回日本乾癬学会学術大会 (東京)
38. 渡邊千夏、梶原一亨、市原麻子、尹 浩信。「当院におけるアダリムマブ治療の検討」2017.9.8-9 第32回日本乾癬学会学術大会 (東京)
39. 梶原一亨、赤池公考、尹 浩信。「セクキヌマブ加療中に間質性肺炎を発症した尋常性乾癬の1例」2017.9.8-9 第32回日本乾癬学会学術大会 (東京)
40. 福島 聡、梶原一亨、宮下 梓、浅尾香恵、藤澤明彦、浅尾香恵、神人正寿、尹浩信。「インフリキシマブで多発性筋炎を発症した尋常性乾癬の1例」2017.9.8-9 第32回日本乾癬学会学術大会 (東京)
41. 市原麻子、中村香代、島田秀一、牧野貴充、福島聡、神人正寿、尹浩信。「治療に難渋した劇症型痤瘡の1例」2017.7.29-30 第35回日本美容皮膚科学会 (大阪)
42. 渡邊千夏、神人正寿、藤澤明彦、尹 浩信、天野富貴子。「プロプラノール内服治療を行った消退期の乳児血管腫の1例」2017.7.29-30 第35回日本美容皮膚科学会 (大阪)
43. 山下智香、神人正寿、石松翔子、宮下梓、福島 聡、尹 浩信。「当院における円形脱毛症に対するステロイドパルス療法の有効性についての検討」2017.7.29-30 第35回日本美容皮膚科学会 (大阪)
44. 神人正寿、尹 浩信。「術後電子線照射を行ったカポジ肉腫様血管内皮細胞腫の一例」2017.7.14-15 第14回日本血管腫血管奇形学会 (福島)
45. 山下智香、影下雄一、宮下 梓、福島聡、神人正寿、尹 浩信。「進展経過を長期間観察し得た爪甲下 melanoma in situ の2例こb」2017.6.30-7.1 第33回日本皮膚悪性腫瘍学会 (秋田)
46. 田中憲一郎、梶原一亨、福島 聡、尹浩信。「当院における乳房外 Paget 病に対する S-1/docetaxel 併用療法の検討」2017.6.30-7.1 第33回日本皮膚悪性腫瘍学会 (秋田)
47. 宮下 梓、福島 聡、影下雄一、神人正寿、尹 浩信。「Nivolumab 投与後にリウマチ性多発筋痛症を発症した1例」2017.6.30-7.1 第33回日本皮膚悪性腫瘍学会 (秋田)
48. 竹之内辰也、横田憲二、藤澤康弘、尹浩信、内 博史、猪爪隆史、清原祥夫、宇原 久、山崎直也。「KEYNOTE-41: 日本人進行性悪性黒色腫患者を対象としたペンブロリズマブの第Ib相試験」

- 2017.6.30-7.1 第 33 回日本皮膚悪性腫瘍学会 (秋田)
49. 清原祥夫、山崎直也、宇原 久、上原治朗、藤本 学、竹之内辰也、大塚正樹、内 博史、尹 浩信、南 博信。「根治切除不能な III/IV 又は再発の化学療法未治療の悪性黒色腫を対象としたニボルマブ国内第 II 相試験の成績」2017.6.30-7.1 第 33 回日本皮膚悪性腫瘍学会 (秋田)
50. 清原祥夫、山崎直也、宇原 久、上原治朗、藤本 学、竹之内辰也、大塚正樹、内 博史、尹 浩信、南 博信。「根治切除不能な III/IV 又は再発の化学療法未治療の悪性黒色腫を対象としたニボルマブ国内第 II 相試験の成績」2017.6.30-7.1 第 33 回日本皮膚悪性腫瘍学会 (秋田)
51. 久保陽介、福島 聡、鶴田美菜、中原智史、徳澄亜紀、宮下 梓、張 エイ、岩間達章、中面哲也、植村靖史、千住 覚、神人正寿、尹 浩信。「IL-15 産生 iPS 細胞由来ミエロイドラインを用いた免疫療法」2017.6.28-30 第 21 回日本がん免疫学会総会 (千葉)
52. Fukushima S, Inoue H, Park JH, Kiyotani K, Zewde M, Miyashita A, Jinnin M, Kuniwa Y, Okuyama R, Tanaka R, Fujisawa Y, Kato H, Morita A, Asai J, Katoh N, Yokota K, Akiyama M, Ihn H, Nakamura Y. Intratumoral expression levels of PD-L1, GZMA, and HLA-A along with oligoclonal T cell expansion associate with response to nivolumab against melanomas. 2017.6.28-30 第 21 回日本がん免疫学会総会 (千葉)
53. 宮下 梓、福島 聡、塚本博丈、板井久恵、藤枝浩司、西村泰治、宮本英明、尹浩信。「Nivolumab による大腸炎を発症した患者における免疫学的解析」2017.6.28-30 第 21 回日本がん免疫学会総会 (千葉)
54. 福島 聡、緒方亜紀、本多教稔、神人正寿、尹 浩信。「染毛剤の吸入によるアナフィラキシーショックの 1 例」2017.6.16-18 第 66 回日本アレルギー学会総会 (東京)
55. 島田佳奈子、梶原一亨、神人正寿、尹浩信。「脊髄炎を合併した SLE に対し、ステロイドパルス療法とシクロホスファミドパルス療法が奏効した 1 例。」2017.6.2-4 第 116 回日本皮膚科学会総会 (仙台)
56. 池田 勇、牧野貴充、福島 聡、伊方敏勝、神人正寿、尹 浩信。「大規模災害におけるメーリングリストの有用性について」2017.6.2-4 第 116 回日本皮膚科学会総会 (仙台)
57. 前原志野、宮下加奈子、新森大祐、宮下梓、牧野貴充、神人正寿、中野 創、山本栄和、猪股祐紀洋、尹 浩信。「当科で経験した骨髄性プロトポルフィリン症の 3 例」2017.6.2-4 第 116 回日本皮膚科学会総会 (仙台)
58. 渡邊千夏、青井 淳、尹 浩信。「頭部巨大有棘細胞癌の頭蓋内浸潤に脳膿瘍を併発した 1 例」2017.6.2-4 第 116 回

- 日本皮膚科学会総会（仙台）
59. 野口あかね、園田香奈子、増田未散、三隅彰子、本多教稔、尹 浩信。「当院の臀部褥瘡患者における下痢の影響」2017.5.20 第14回日本褥瘡学会九州・沖縄地方会学術大会（長崎）
60. Jinnin M, Shimoazono N, Amoh Y, Masuzawa M, Masuzawa M, Fukushima S, Ihn H. Analysis of the prevalence of fusion oncogenes in cutaneous angiosarcoma.2017.4.26-29 76 th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology (Portland, Oregon)
61. Luong VH, Chino T, Tokuriki A, Oyama N, Sasaki Y, Ogura D, Niwa S, Fujita M, Okamoto M, Otsuka M, Ihn H, Hasegawa M. A novel small compound HPH-15

antagonizes TGF- β /Smad signaling and ameliorates experimental skin fibrosis.2017.4.26-29 76 th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology (Portland, Oregon)

62. 福島 聡、木村俊宏、宮下 梓、青井 淳、神人正寿、井上博之、清谷一馬、Jae-Hyun Park、中村祐輔、尹 浩信。「ニボルマブにより重症筋無力症、筋炎、心筋炎を発症した症例」2017.4.8 第86回日本皮膚科学会山梨地方会（川村龍吉教授就任記念地方会）

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

全身性強皮症の診断基準の妥当性の検証

研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

2016年、厚生労働省「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関する研究班」から「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」が発表された。本診断基準および重症度分類は、「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」による医療費公費負担の判断基準として作成されたものである。つまり、医療費公費負担の対象者として認定されるには、診断基準を満たし、かつ「皮膚」「肺」「心臓」「腎」「上部消化管」「下部消化管」の重症度分類において少なくとも一つの項目において中等症以上の基準を満たしていることが求められる。旧診断基準（2010年発表）の問題点として、中等症以上の臨床症状を伴った診断確実例でありながら、診断基準を満たさないために医療費公費負担の対象とならない患者群が存在していたことが挙げられる。今回の診断基準の改訂は、そのような一群が医療費公費負担の対象となるように「診断の特異度を維持しつつ感度をあげる」ことを目的として、2013 ACR/EULAR分類基準と本邦における標準医療の現状を勘案したうえで行われたものである。本年度は、診断基準の改訂により上記の目的が達成されたか否かを検証することを目的として、2017年1月～12月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を初診し、強皮症専門外来を担当する医師により全身性強皮症と診断された患者を対象とし、新診断基準と旧診断基準での診断一致率を調査した。全身性強皮症と診断された53例中、全例が新診断基準を満たしており、52例が

旧診断基準を満たしていた。旧診断基準を満たさなかった1例では、爪郭部毛細血管異常の項目が増えたことにより新診断基準を満たしていた。新診断基準では診断感度をあげるために爪郭部毛細血管異常が新項目として加えられたが、実際にこの改訂により新たに診断基準を満たす症例があることが確認できた。今後、多数例での検討が期待される。

A. 研究目的

2016年、厚生労働省「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関する研究班」から「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」が発表された(表1)。¹本診断基準および重症度分類は、「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」による医療費公費負担の判断基準として作成されたものである。つまり、医療費公費負担の対象者として認定されるには、診断基準を満たし、かつ「皮膚」「肺」「心臓」「腎」「上部消化管」「下部消化管」の重症度分類において少なくとも一つの項目において中等症以上の基準を満たしていることが求められる。旧診断基準(2010年発表、表2)の問題点として、中等症以上の臨床症状を伴った診断確実例でありながら、診断基準を満たさないために医療費公費負担の対象とならない患者群が存在していたことが挙げられる。今回の診断基準の改訂は、そのような一群が医療費公費負担の対象となるように「診断の特異度を維持しつつ感度をあげる」ことを目的として、2013 ACR/EULAR 分類基準²と本邦における標準医療の現状を勘案したうえで行われたものである。本年度は、診断基準の改訂により上記の目的が達成されたか否かを検証することを目的として本調査を行った。

B. 研究方法

まずはじめに、2017年1月～12月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を初診した患者のデータベースから、保険請求の病名として「全身性強皮症」「皮膚筋炎」「全身性エリテマトーデス」のいずれかが登録されている患者を選択した。次に、これらの患者を対象に実際の診断、および全身性強皮症の新診断基準と旧診断基準を満たしているか否かについて調査を行った。最後に、全身性強皮症の中で2つの診断基準の判断が分かれた症例に注目し、その臨床的な特徴について検討した。

C. 研究結果

まず、2017年1月～12月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を初診した患者のデータベースから、保険請求の病名として「全身性強皮症」「皮膚筋炎」「全身性エリテマトーデス」のいずれかが登録されている患者を抽出したところ、137名が抽出された。

次に、この137名を対象に強皮症専門外来の医師により全身性強皮症と診断された患者を抽出したところ、53名が抽出された。

さらに、この53名を対象とし、新診断基準および旧診断基準を満たすか否かについて調査したところ、53名全員が新診断基準を満た

したのに対し、旧診断基準を満たした患者は52名であった。

最後に、新診断基準と旧診断基準で判断が分かれた1例について臨床的特徴を調査したところ、爪郭部毛細血管拡張の項目の有無が判断が分かれた原因であることが明らかとなった。

D. 考案

旧診断基準(2010年発表)の問題点として、中等症以上の臨床症状を伴った診断確実例でありながら、診断基準を満たさないために医療費公費負担の対象とならない患者群が存在していたことが挙げられる。今回の診断基準の改訂は、そのような一群が医療費公費負担の対象となるように「診断の特異度を維持しつつ感度をあげる」ことを目的として、2013 ACR/EULAR 分類基準と本邦における標準医療の現状を勘案したうえで行われたものである。本年度は、診断基準の改訂により上記の目的が達成されたか否かを検証することを目的として、2017年1月～12月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を初診し、強皮症専門外来の医師により全身性強皮症と診断された53名を対象とし、新診断基準と旧診断基準での診断感度を調査した。結果は、53例中全例が新診断基準を満たしたのに対し、52例が旧

診断基準を満たしていた。旧診断基準を満たさなかった1例では、爪郭部毛細血管異常の項目が増えたことにより新診断基準を満たしていた。新診断基準では診断感度をあげるために爪郭部毛細血管異常が新項目として加えられたが、実際にこの改訂により新たに診断基準を満たす症例があることが確認できた。なお、この患者は中等症以上の逆流性食道炎の症状があり、新診断基準と重症度分類に基づく医療費公費負担の対象となる基準を満たしていた。

E. 結論

SScの新診断基準の妥当性について、少数例での検討ではあるが改訂の目標が達成されていることが確認できた。今後、その妥当性についてさらに多数例での検討が必要である。

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 新診断基準

全身性強皮症 診断基準 (2016年)

<p>大基準 両側性の手指を越える皮膚硬化</p> <p>小基準 ①手指に限局する皮膚硬化*1 ②爪根部毛細血管異常*2 ③手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍*3 ④両側下肺野の間質性陰影 ⑤抗Scl-70(トポイソメラーゼI)抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体のいずれかが陽性</p> <p>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、硬化性萎縮性舌炎、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症、Crow-Fukase症候群、Werner症候群</p> <p>診断の判定 大基準、あるいは小基準①及び②～⑤のうち1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断する。</p> <p>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^a、またはcapillaroscopyあるいはdermoscopyで全身性強皮症に特徴的な所見^bが認められる^a *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</p>
--



図2 旧診断基準

<p><診断基準> 全身性強皮症・診断基準 2010年</p> <p>大基準 手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*</p> <p>小基準 1)手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化 2)手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮** 3)両側性肺基底部の線維症 4)抗トポイソメラーゼ(Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体または抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性</p> <p>大基準、あるいは小基準1)かつ2)～4)の1項目以上を満たせば 全身性強皮症と診断</p> <p>* 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する ** 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く。</p>
--

全身性強皮症・新診断基準の妥当性に関する検討

研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科学分野 教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

平成 26～28 年度の厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」において作成した全身性強皮症の新診断基準に関して、当教室でアクセス可能な症例で妥当性を検討した結果、概ね新診断基準は妥当であった。特に、小基準②の追加が診断に有用であると考えられた。今後、さらなる改定に向けて、診断基準として高い特異度を維持しつつ、皮膚硬化が出現する前の早期症例も診断できるような変更も検討してもいいかもしれない。

A. 研究目的

平成 26～28 年度の厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」において、全身性強皮症の新診断基準を研究班にて作成した。その変更は、ほぼ以前の診断基準を踏襲し、小基準に「②爪郭部毛細血管異常」を追加し、さらに小基準⑤の自己抗体の項目に、比

較的最近保険収載され、全身性強皮症に特異性の高い「抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体」が追加された点である。

そこで、今回、アクセス可能な患者情報を基に、新診断基準の妥当性の検討を行った。

B. 研究方法

筑波大学附属病院の膠原病リウマチアレルギー科、および筑波大学附属病院・茨城県地

域臨床教育センターの膠原病リウマチ科に通院中で、患者情報へのアクセスが可能で、且つカルテ上で全身性強皮症の診断が確定していることが確認できた患者 40 症例を対象とした。データはカルテの全身性強皮症の医療費助成制度で記載された臨床調査個人票の情報を中心に収集した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者氏名、ID 番号は当然ながら、年齢の情報も紐付けせず、完全匿名化した情報での検討を行った。

C. 研究結果

1) 全体での診断基準を満たす割合

表 1 に示す通り、びまん皮膚硬化型は 25 症例で、限局皮膚硬化型は 15 症例であった。各診断基準を満たす割合に関しては、びまん皮膚硬化型の 25 症例が大基準の「両側性の手指を越える皮膚硬化」を満たしており、小基準は「①手指に限局する皮膚硬化」が 15 症例 (37.5%)、「②爪郭部毛細血管異常」が 32 症例 (80%)、「③手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍」が 12 症例 (30%)、「④両側下肺野の間質性陰影」が 22 症例 (55%)、「⑤抗 Sc1-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性」が 30 症例 (75%) であった。小項目⑤の自己抗体の内訳は抗 Sc1-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体が 16 症例 (40%; びまん皮膚硬化型の中では 64%)、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は 2 症例 (5%; びまん皮膚硬化型の中では 8%)、抗セントロメア抗体は 14 症例 (35%; びまん皮膚硬化型の中では

93%) であった。

2) 限局皮膚硬化型での診断基準・小基準を満たす割合

表 2 の通りの結果であり、限局皮膚硬化型の診断は確定しているが、皮膚硬化の記載の不明確なものもあり、大基準を満たしている可能性もあるが、少なくとも小基準①を満たしていなければ診断確定ができないことから、最低でも小基準①を満たしていると判断したものは「(●)」と表記した。表からは、特に今回新たに追加となった「②爪郭部毛細血管異常」の基準を満たす割合が 100%となっているのが注目される。

D. 考案

当教室でアクセス可能な 40 症例程度での妥当性の評価には限界があるが、新診断基準に関しては自身の症例を含む今回の全症例に関しては、他疾患を疑われるものは見当たらず、診断として、感度に関しては評価が難しいが、特異度に関しては妥当であると思われる。

特に今回の新診断基準で追加となった小基準「②爪郭部毛細血管異常」に関しては、全体でも 80%で基準を満たしており、限局皮膚硬化型においては 100%で基準を満たしていたことは特筆すべきと思われる。また、表 2 の症例 9 においては、皮膚硬化が小基準①だけだとしたら診断はできず、今回の小基準②の追加により診断可能となった症例と考えられる。これらの点から小基準②の追加の意義は大きいと考えられる。

さらに表 2 の限局皮膚硬化型の 15 症例で

は、「④両側下肺野の間質性陰影」の割合が30%程度であることは限局皮膚硬化型の特徴からしてある程度理解できるが、「③手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍」が30%未満であることは、理解し難いが、指尖部の所見にあまり注目していないのか、単なる不記載なのかは不明であるが、正しい診断をする上では指尖部の所見に関しても丁寧に診る必要があるという認識を持つ必要があると考える。

また、以前の診断基準から引き続いて、皮膚硬化が認められない患者は診断できないが、表2では皮膚所見の記載が不明確な8症例が含まれる。仮に、皮膚硬化が明確でない場合には診断はできないことになる。「2013 criteria for the classification of SSc: ACR/EULAR」 (*van den Hoogen et al. Ann Rheum Dis. 2013*) は分類基準であり診断基準ではないが、感度91%、特異度92%と非常に良い基準であり、皮膚硬化が無くても分類できる点も注目される。これに準じて、今後の診断基準として、皮膚硬化が明らかでない(皮膚硬化出現前)の全身性強皮症患者を診断可能とする基準も検討してもいいのではないかと考える。現在の診断基準をベースとして考えるのであれば、「大基準も満たさず、小基準①も認めない場合には、小基準②-⑤のを3項目以上満たす場合」や、レイノー現象などの小基準を増やし、「皮膚硬化が無くても一定項目数以上満たす場合」なども検討してもいいかもしれない。様々な疾患が、早期診断・早期治療を目指す中、全身性強皮症も、皮膚硬化が始まってから診断して

治療を検討するのではなく、より早い段階で診断し、治療を開始することを検討してもいいのではないかと考える。ただし、作成するものは診断基準であることから、多少の感度上昇を目指すよりは、特異度を重視したものとすべきであることに注意しなければならない。

今回はたかだか40症例の検討に過ぎず、本研究での結果/考察は限られた範囲での評価に過ぎない。より正しい評価をする為には、2017年に医療費助成制度で記載された全国の数頁にもわたる臨床調査個人票を集めたビッグデータでの検討が必要であり、これにより、より正確な新診断基準の感度、特異度の評価と、妥当性の評価が行われるべきと考える。ただし、このデータも、重症区分に入らず、医療費も高額とまらない場合には申請を断念している患者や、皮膚硬化が不明確などの理由から早期症例がデータから除外されている可能性があることに注意する必要がある。

E. 結論

たかだか40症例の検討ではあるが、新診断基準は妥当と考えられる。特に今回新たに追加となった「小項目②爪郭部毛細血管異常」は、より多くの患者を診断するのに有効である。

今後は、皮膚硬化無しでは診断できない現診断基準に対して、早期発見/早期診断の観点からどうするかを検討が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし
2. 学会発表
なし

なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

表 1. 新診断基準の妥当性検討対象患者内訳

男：女 = 8：32

びまん皮膚硬化型：限局皮膚硬化型 = 25：15

《各診断基準項目を満たす割合》

大基準 = 25 (62.5%)

小基準① = 15 (37.5%)

小基準② = 32 (80 %)

小基準③ = 12 (30 %)

小基準④ = 22 (55 %)

小基準⑤ = 30 (75 %)

抗Sc1-70抗体：16 (40%…64%/dc-SSc)

抗RNAポリメラーゼIII抗体：2 (5%…8%/dc-SSc)

抗セントロメア抗体：14 (35%…93%/lc-SSc)

表 2. 限局皮膚硬化型症例の小基準を満たす割合

症例	小基準①	小基準②	小基準③	小基準④	小基準⑤
1	(●)	●			C
2	(●)	●			C
3	(●)	●			C
4	●	●		●	C
5	(●)	●	●		C
6	(●)	●	●		C
7	(●)	●		●	S, C
8	●	●			C
9	(●)	●			
10	●	●		●	
11	●	●	●	●	
12	(●)	●			C
13	●	●		●	C
14	●	●	●		C
15	●	●			C

*各症例で満足する基準を●で表示。

*小基準①の情報の記載が不明確な症例は(●)で表示。

*小基準⑤の「C」は抗セントロメア抗体陽性、「S」は抗 Sc1-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体陽性を示す。

2016年厚生労働省研究班作成の全身性強皮症診断基準の検証

研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	高木香恵	東京女子医科大学リウマチ科 講師
協力者	栃本明子	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 助教
協力者	市村裕輝	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 後期研修医
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

全身性強皮症の診断基準は、国際的には、2013年に改定が行われ、アメリカリウマチ学会／欧州リウマチ会議（ACR/EULAR）の分類基準が用いられている。日本においては、2016年に厚生労働省研究班が作成した基準を用いて診断し、難病特定疾患の診断に使用している。そこで、2013年ACR/EULAR分類基準と厚生労働省研究班の診断基準との比較検討をおこなった。312名の全身性強皮症、60名の他の膠原病を対象とした。2013年ACR/EULAR基準では、感度99%、特異度100%であり、2016年の厚生労働省診断基準では、感度95.2%、特異度100%であった。ともに、感度、特異度ともに高いものであり、有用な診断基準であることが再確認された。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)の診断基準は、1980年にアメリカリウマチ学会から報告された preliminary classification criteria が長年用いら

れてきた。

近年、皮膚線維化病変が無く、血管病変が主である病態も全身性強皮症と診断されるようになり、1980年の分類では診断できない症例がある

ことがわかってきた。そこで、2010年に厚生労働省強皮症研究班で新規の診断基準を提唱し¹⁾、また、2013年にはアメリカリウマチ学会およびヨーロッパリウマチ会議(2013ACR/EULAR分類)から新規の全身性強皮症の診断基準が提唱された²⁾。これらの診断基準により、感度も特異度もかなり上昇したとされている。2016年に発表された中国とヨーロッパの研究では、1980年の基準では、53-88%であった感度が、80-98%に改善していることがわかった³⁾。2013ACR/EULAR分類では、レイノー現象をはじめ血管病変の項目が新規に加えられていて、皮膚硬化が無いかあるいは軽症でもSScと診断が可能となっている。一方、

B. 研究方法

2016年1月から12月までの1年間に東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターを受信したSSc患者312名を対象とした。この観察研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

表1-3に示した2013年に改定されたACR/EULARの診断基準、2010年厚生労働省の全身性強皮症診断基準、2016年厚生労働省の全身性強皮症診断基準のそれぞれの診断基準にて診断できるかどうかを検討した。

SScの対照疾患として全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、皮膚筋炎(DM)の患者をそれぞれ20名ずつ検討した。

C. 研究結果

312名の全身性強皮症患者うち、129名がびまん皮膚硬化型で、183名が限局皮膚硬化型に

特異度は、1980年の基準でも、72-100%であったのが、90-98%と改善傾向を示した。感度は上昇しても特異度が低下する基準では、診断に用いるのはむつかしいが、ともに改善がみられている。

2013ACR/EULAR分類において、大きな違いは、capillaroscopyによる爪郭部毛細血管異常の評価がある。日本において、皮膚科医では一般に用いられているが、膠原病内科医ではほとんど用いることはない。そこで、今後その普及も重要である。

今回の検討の目的は、2010年と2016年に厚生労働省のSSc研究班にて提唱したSScの診断基準と2013ACR/EULAR診断基準の検証である。

分類された。びまん皮膚硬化型に分類された129名は、3種類の診断基準ともに100%診断可能である。限局皮膚硬化型の183名では、診断できる症例数には違いがみられた。表4に示すように2013年のACR/EULARの診断基準がもっとも感度がよかった。2016年に改定が行われた日本での分類基準では、2010年に比較して、感度は上昇し、改善が認められた。どの診断基準においても、予想されるようにびまん皮膚硬化型SScでは、前例診断可能であった。312名SScでの感度は、それぞれ、99.0%、92.0%、および95.2%であった。

ACR/EULARの診断基準で分類できなかった3症例は、皮膚硬化が無く、レイノー現象、抗核抗体陽性であるが特異抗体は同定できず、爪郭部毛細血管異常と間質性肺病変がある患者であった。無作為に抽出した対照疾患として診断基準をあてはめた60症例では、皮膚硬化は無く、

ふたつの厚生労働省診断基準では、診断基準を満たす症例はいなかった。また、もっとも感度のよかったACR/EULARの診断基準においては、爪郭部毛細血管異常、間質性肺炎、レイノー現象が認められた症例が3例あり、7点を示した。これらの症例がもっともスコアが高い症例であった。今回対照疾患として選んだ症例に関しては、どの診断基準を用いても特異度は100%であった。対照症例としては、原発性レイノー病や限局性強皮症などの近縁疾患を含める必要があると考える。

D. 考案

今回の検討により、もっとも感度が高かったのは、2013年ACR/EULAR診断基準であった。この基準と厚生労働省の診断基準との大きな違いは、皮膚硬化にある。ACR/EULARの基準では、それぞれの臨床症状をスコア化して、その合計点で診断を行う。そのスコアの基準を9点としているが、この基準が発表されたあとに、実際の患者を用いて再評価が行なわれている⁴⁾。それによると、スコアが6点とすれば、感度は100%となるが、特異度が84.2%と低いものとなった。一方、9点での評価は、感度98.1%、特異度94.6%となり、ともに高かった。この研究では、対照症例に混合性結合組織病や未分類型混合性結合組織病を組み込んであり、特異度の低下に関与していた。これらの疾患と全身性強皮症の分類は、非常に難しいと考える。原発性レイノー病を対照疾患として2013ACR/EULARの評価を行った研究において、特異度は100%であった⁵⁾。このことから、レイノー現象があったとしても、全身性強皮症の他の臨床症状の有無により診

断が可能と考える。

厚生労働省の研究班で作成した診断基準に関しては、2016年に爪郭部の毛細血管異常を新たに取り入れた。それにより、感度が上昇した。皮膚硬化が手指にもみられないが、特異抗体陽性でレイノー現象があり、毛細血管拡張と肺高血圧症がある症例では、診断できない。皮膚硬化が明らかでないが、全身性強皮症にレイノー現象、特異的な自己抗体、血管障害がみとめられる症例での診断が今後の課題と考える。

E. 結論

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の全身性強皮症の症例を用いて、3種類の診断基準に関して、validationを行った。それぞれの診断基準において、高い感度にて診断が可能であることがわかった。今後は、さらに感度、特異度ともに良好な診断基準の確立をめざす。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, Amano H, Azuma N, Bohgaki T, Asanuma YF, Horita T, Hosoya T, Ichinose K, Kato M, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Koga T, Kohsaka H, Kondo Y, Kubo K, Kuwana M, Mimori A, Mimori T, Mimura T, Takeuchi T, Tamura N, Tanaka Y, Tsuboi H, Tsunoda S, Yukawa N, Yamakawa N, Yamamoto K, Sumida T: Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus

- established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). **Mod Rheumatol** E-pub
2. Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H. RXRB is an MHC-encoded susceptibility gene associated with anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis. **J Invest Dermatol** 137:1878-1886, 2017
 3. Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada K, Amano K, Harigai M, Kawaguchi Y, Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Usui J, Tsuboi N, Matsuo S, Makino H. Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis. **Arthritis Res Ther** 19:117, 2017
 4. Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassoun P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Riccieri V, Melchers I, Valentini G, Cauvet A, Martinez M, Mimori T, Matsuda F, Allanore Y. Transethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis** 76:1150-1158, 2017
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 ACR/EULARの全身性強皮症分類基準 2013

1.	皮膚硬化が両手の PIP 関節を超えて MCP 関節に至っている	9	
2.	手指の皮膚硬化 (どちらか高い点数を算定)	浮腫様の手指 PIP をこえているが MCP に至っていない	2 4
3.	手指指尖部 (どちらか高い点数を算定)	末端部の皮膚潰瘍 陥凹性瘢痕	2 3
4.	毛細血管拡張所見		2
5.	爪郭部毛細血管の異常		2
6.	肺動脈性肺高血圧症、または間質性肺病変の存在		2
7.	レイノー現象出現		3
8.	疾患特異性自己抗体陽性 抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体		3

8つのカテゴリーの総和が9点以上で強皮症と診断

除外疾患： nephrogenic sclerosing fibrosis、全身性モルフィア、好酸球性筋膜炎、scleredema diabeticorum、scleromyxedema、erythromyalgia、ポルフィリア症、lichen sclerosis、GVHD、diabetic cheiroarthropathy

表2 2010年 厚生労働省 全身性強皮症診断基準

大基準

手指あるいは足趾を超える皮膚硬化

小基準

- ① 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- ② 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮
- ③ 両側性肺基底部の線維症
- ④ 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体または抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

大基準、あるいは小基準①及び②～④の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

表3 2016 厚生労働省 全身性強皮症診断基準

大基準

両側性の手指を超える皮膚硬化

小基準

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

除外診断

以下の疾患を除外すること

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

診断の判定

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

表4 各々の診断基準での感度の評価

	2013 年 ACR/EULAR	2010 年基準	2016 年基準
限局皮膚硬化型 SSc (183 例)	180 (98.4%)	158 (86.3%)	168 (91.8%)
すべての SSc (312 例)	309 (99.0%)	287 (92.0%)	297 (95.2%)

2010 年基準: 2010 年 厚生労働省全身性強皮症診断基準

2016 年基準: 2016 年 厚生労働省全身性強皮症診断基準

SSc: 全身性強皮症

厚生労働省強皮症研究班が作成した全身性強皮症診断基準の 有用性に関する検討

研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

2005～2015年に全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)を疑われ当科を受診した患者のうち、従来のSSc分類予備基準(1980年ACR分類予備基準)を満たさなかった120例(うち原発性レイノー病16例、早期あるいは軽症のSSc104例)を対象とし、厚生労働省強皮症研究班が作成した診断基準(研究班作成診断基準)の有用性について検討した。また、同じ母集団を対象に2013年にACR/EULARが作成したSSc新分類基準(ACR/EULAR新分類基準)でも同様の検討を行った。原発性レイノー病と診断した16例はいずれも研究班作成診断基準、ACR/EULAR新分類基準を満たさなかった。われわれが早期あるいは軽症のSScと診断した104例のうち、研究班作成診断基準を満たしたのは59例(57%)のみだったのに対し、ACR/EULAR新分類基準では104例中91例(90%)が診断基準を満たした。研究班作成診断基準を満たした59例は全例、ACR/EULAR新分類基準を満たした。研究班作成診断基準では手指に局限する皮膚硬化を有することが診断に必須であるが、ACR/EULAR新分類基準では手指の皮膚硬化を有していなくても手指の腫脹や爪郭部の毛細血管異常などを総合的に判断してSScと診断可能である。手指の皮膚硬化を有さない症例を早期あるいは軽症のSScと診断するのかどうか、あるいは強皮症関連病態(Scleroderma spectrum disorder)と診断するの、またSScと診断する場合にはどのような診断基準が望ましいのか今後の検討が必要である。

A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)の診断には、1980年にアメリカリウマチ学会が作成した分類基準が広く用いられてきた(1980年ACR分類予備基準)。この分類基準は簡便であるが、専門医が強皮症と診断した患者のうち約20%がこの分類基準を満たさないとされ、特に早期あるいは軽症例に対する感度が低いことが知られている。本邦では2003年に厚生労働省強皮症調査研究班の診断基準が作成され、1980年ACR分類予備基準をもとに、小基準として抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体陽性の項目が加わり、大基準を満たさなくても小基準1)および、2)~4)の項目を1項目以上満たせば診断できるよう改訂された。さらに、2013年には項目4)に抗RNAポリメラーゼIII抗体が追加された。一方、1980年ACR分類予備基準の課題であった早期あるいは軽症例を診断するため、2013年にACR/EULARの合同委員会により新しい分類基準が作成された(ACR/EULAR新分類基準)¹⁾。ACR/EULAR新分類基準には爪郭部毛細血管異常所見やレイノー現象などが新しく追加された。ACR/EULAR新分類基準における感度は91%、特異度は92%であり、1980年ACR分類予備基準の感度75%、特異度72%に比べ大きく改善した¹⁾。このような経緯とACR/EULAR新分類基準を参考に厚生労働省強皮症研究班が診断基準を改訂した(研究班作成診断基準)。この研究班作成診断基準では新たに小基準として爪郭部毛細血管異常が加わった。本研究では、日本人の早期あ

るいは軽症のSSc患者を対象に、研究班作成診断基準の有用性を検討するとともに、ACR/EULAR新分類基準との比較も行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

2005年から2015年の間にSScを疑われ当科を受診した患者のうち、従来の1980年ACR分類予備基準を満たさず、われわれの臨床的判断から早期あるいは軽症のSScと診断した104例と原発性レイノー病16例の併せて120例を対象とした。

2) 研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準による再評価

対象患者の診療録より研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準の評価項目を抽出し、研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準を用いて改めて評価を行った。

C. 研究結果

1) 感度・特異度

原発性レイノー病と診断した16例は、全例研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準を満たさなかった(表1)。女性：男性の比率は12:4で平均年齢は54.1±7.6歳であった。

早期あるいは軽症のSScと診断した104例のうち、研究班作成診断基準を満たしたのは59例(57%)のみで45例(43%)は診断基準を満たさなかった(表1)。早期あるいは軽症のSScと診断し研究班作成診断基準

を満たした 59 例の女性：男性の比率は 57:2 で平均年齢は 61.6±9.4 歳であった。早期あるいは軽症の SSc と診断したものの研究班作成診断基準を満たさなかった 45 例の女性：男性の比率は 41:4 で平均年齢は 61.0±10.8 歳であった。

一方、同じ 104 例を母集団として ACR/EULAR 新分類基準の有用性を検討したところ、ACR/EULAR 新分類基準を満たしたのは 94 例 (90%) で、10 例 (10%) が診断基準を満たさなかった (表 1)。ACR/EULAR 新分類基準を満たした 94 例の女性：男性の比率は 90:4 で平均年齢は 61.3±9.8 歳であり、ACR/EULAR 新分類基準を満たさなかった 10 例の女性：男性の比率は 8:2 で平均年齢は 53.2±16.0 歳であった。なお、研究班作成診断基準を満たした 59 例は全例、ACR/EULAR 新分類基準を満たした。

2) 研究班作成診断基準を満たさなかった症例の臨床症状

われわれが SSc と診断したものの研究班作成診断基準を満たさなかった 45 例について臨床症状の検討を行った (表 2)。小基準①の手指に局限する皮膚硬化を有する症例はなかった。小基準②の爪郭部血管異常は 42 例 (93%)、小基準③の手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍は 5 例 (11%)、小基準④の両側下肺野の間質性陰影は 1 例 (2%)、小基準⑤の抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性だった症例は 42 例 (93%) であった。

D. 考 案

研究班作成診断基準では、ACR/EULAR 新分類基準に採用された項目のうち爪郭部の毛細血管異常が小基準に加わった。これにより診断精度の向上が期待されたが、1980 年 ACR 分類予備基準を満たさずわれわれの臨床的判断から早期あるいは軽症の SSc と診断した 104 例を対象とした検討では、研究班作成診断基準との一致率は 57%と高くなかった。一方、われわれの臨床診断と ACR/EULAR 新分類基準の一致率は 90%と高率だった。このような違いが生じた理由は、手指に局限した皮膚硬化の取り扱いが異なることによる。研究班作成診断基準では、大基準である両側性の手指を超える皮膚硬化がない場合、SSc と診断するためには小基準①にある手指に局限する皮膚硬化が必須であり、小基準①に加え小基準②～⑤の 4 項目のうち少なくとも 1 項目を満たすことが必要である。一方、ACR/EULAR 新分類基準はポイント制で評価するため、手指に皮膚硬化がなくても SSc と診断できる。実際の臨床では手指に皮膚硬化を有さず、手指の腫張や爪郭部の毛細血管異常、SSc 特異的自己抗体が陽性の症例をしばしば経験する。このような症例は ACR/EULAR 新分類基準では SSc と診断され得るが研究班作成診断基準では SSc と診断されない。

1998 年に LeRoy らは limited cutaneous SSc (lcSSc) と diffuse cutaneous SSc (dcSSc) の病型分類を発表した²。この分類は臨床上有用であるが、早期の SSc 患者では lcSSc の

基準を満たさないことがある。そこで LeRoy と Medsger は lcSSc と dcSSc の病型分類を補完することを目的に病型分類としての limited SSc (lSSc) を提案した³。lSSc の診断基準では、レイノー症状を有した上で SSc に特徴的な爪上皮の毛細血管変化あるいは SSc 特異的自己抗体のどちらかあるいは両方を有することを診断の条件としており、皮膚硬化は必須ではない。lSSc が SSc の早期病態であるかについては検討の余地があるが、SSc の早期あるいは軽症例では皮膚硬化が出現する前に医療機関を受診することがあり、それらの一部は後に lcSSc あるいは dcSSc に進展することがある。ACR/EULAR 新分類基準はこのような症例の一部を SSc と診断できるが、研究班作成診断基準では SSc と診断できない。あるいは、このような症例を強皮症関連病態 (Scleroderma spectrum disorder: SSD) として 1 つのカテゴリーに分類するとの考えもある。手指の皮膚硬化がない場合に

一定の条件を満たせば早期あるいは軽症の SSc と診断するのか、あるいは SSD と分類するのが妥当であるかは検討の必要がある。

E. 結 論

手指の皮膚硬化がなくても早期あるいは軽症の SSc と診断するには現在の研究班作成診断基準は十分でない。どのような症例を早期あるいは軽症の SSc として診断すべきかを含め、さらなる検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 研究班作成診断基準と 2013ACR/EULAR 新分類基準の比較

原発性レイノー病 (n = 16)				全身性強皮症 (n = 104)			
ACR/EULAR 新分類基準 を満たす	ACR/EULAR 新分類基準 を満たさない	研究班 診断基準 を満たす	研究班 診断基準 を満たさない	ACR/EULAR 新分類基準 を満たす	ACR/EULAR 新分類基準 を満たさない	研究班 診断基準 を満たす	研究班 診断基準 を満たさない
0	16	0	16	94	10	59	45

表 2. 研究班作成診断基準を満たさなかった 45 例の項目別検討

評価項目		あり	なし
大基準	両側性の手指を超える皮膚硬化	0	45 (100%)
小基準	① 手指に限局する皮膚硬化	0	45 (100%)
	② 爪郭部毛細血管異常	42 (93%)	3 (7%)
	③ 手指尖端の陥凹性癬痕、 あるいは指尖潰瘍	5 (11%)	40 (89%)
	④ 両側下肺野の間質性陰影	1 (2%)	44 (98%)
	⑤ 抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体、 抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性	42 (93%)	3 (7%)

全身性強皮症の診断基準の妥当性について

研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	牧野雄成	熊本大学医学部専門医療実践学専攻講座 特任助教
協力者	澤村創一郎	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 医員
協力者	島田秀一	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 医員
協力者	川野勇歩	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 医員
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

2013年に、アメリカリウマチ学会とヨーロッパリウマチ学会から、全身性強皮症の分類基準が提唱された。過去には1980年にアメリカリウマチ学会の分類基準が提唱され、世界中で幅広く使用されてきた。新分類基準では、より早期の症例や軽症例も含まれるようになっている。今回、2016年に改訂された本邦の全身性強皮症の診断基準の妥当性について検討を行い、感度、特異度において海外の分類基準と比較を行った。

A. 研究目的

2016年に改訂された本邦の全身性強皮症の診断基準¹⁾の妥当性について、感度、特異度の検証を行う。旧診断基準にて全身性強皮症と診断された患者群において、新診断基準の感度を検討する。また、強皮症以外の

膠原病の患者群において、新診断基準の特異度を検討する。さらに、アメリカリウマチ学会（ACR）とヨーロッパリウマチ学会（EULAR）の全身性強皮症の分類基準²⁾についても同様に、感度、特異度の検討を行う。

B. 研究方法

2005年から2013年の間に、熊本大学皮膚科・形成再建科を受診し、全身性強皮症と診断された患者群から、臨床症状や検査所見、内臓病変の評価が記録されている163名を対象とし、感度の検証を行った。次に、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎から抽出した各20名を対象とし、特異度の検証を行った。全身性強皮症のoverlap症候群は除外した。

疫学や統計調査への利用について、熊本大学医学部附属病院倫理委員会より承諾された文書にて説明し、同意・署名を得た。

C. 研究結果

全身性強皮症における診断基準の感度は98.8%と高く、ACR/EULARの分類基準の感度は98.2%であり、本邦の診断基準の感度の方が高い結果であった(表)。診断基準を満たさなかった症例は、2例であり、皮膚硬化を伴わない特殊病型であるsine sclerodermaが1例、手指に局限した皮膚硬化と指腹の萎縮のみを認めた症例が1例であった。

ACR/EULARの分類基準を満たさなかった症例は3例であり、前述の2例と、手指に局限した皮膚硬化と指尖部の陥凹性癒痕のみを認めた症例が1例であった。

一方で、全身性エリテマトーデスおよび皮膚筋炎における、全身性強皮症の診断基準の特異度は100%であった。

D. 考察

全身性強皮症の新診断基準の妥当性につ

いて検討を行った。感度の検証として、全身性強皮症の旧診断基準を満たす163例を対象とした。新診断基準の変更点としては、小基準②爪郭部毛細血管異常が新たに加わり、小基準③に指腹の萎縮が削除され、指尖潰瘍が追加された。指腹の萎縮が削除されたことにより、診断基準を満たさなかった症例は1例のみであった。今回は小基準②が追加されたことで、新たに診断を満たす症例については検討を行っていない。

ACR/EULARの分類基準は、一般的に軽症例から典型例まで幅広く含められた基準と考えられているが、今回の検討では、感度、特異度での新診断基準との差はなかった。また、手指に局限した皮膚硬化と指腹の萎縮のみを認めた1例と手指に局限した皮膚硬化と指尖部の陥凹性癒痕のみを認めた1例は分類基準を満たさなかった。

E. 結論

全身性強皮症の旧診断基準を満たした症例における新診断基準の感度は98.8%となり、優れていた。全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎における新診断基準の特異度は100%となり、優れていた。今回の検討では、全身性強皮症の早期例や軽症例は含まれていないため、検討できていない。今後、軽症例における感度や早期例における前向き試験での検討が必要と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療
ガイドライン.日皮会誌:126(10), 1831-
1896, 2016

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

- 2) van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum: 65, 2737-2747, 2013.

文献

- 1) 浅野善英、神人正寿、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、佐藤伸一、竹原和彦、波多野将、藤本 学、麦井直樹、尹 浩信 全

表

	診断基準 合致率	ACR/EULAR 分類基準 合致率
全身性強皮症 (n=168)	98.8%	98.2%
全身性エリテマトーデス(n=20)	0%	0%
皮膚筋炎 (n=20)	0%	0%

※ 全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎では、overlap 症候群は除外

本邦における全身性強皮症早期重症例の臨床症状の推移

-多施設前向き研究-

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	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	高橋裕樹	札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
研究協力者	田中住明	北里大学医学部膠原病・感染内科学
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	宇都宮慧	福井大学医学部皮膚科学
協力者	遠藤平仁	寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科
協力者	小川文秀	おがわ皮ふ科・アレルギー科
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

厚生労働省の強皮症研究班と強皮症研究の有志らにより構成される強皮症研究会議では、日本人における全身性強皮症（SSc）、特に臨床上問題となる発症早期の重症例（皮膚硬化がびまん性か間質性肺炎あり）の経過を把握し、病勢や予後の指標となるマーカーを明らかにするために、多施設患者登録システムによる前向き調査のデータを保有している。今回は、2～7年間経過を追跡できた248例において、皮膚硬化や肺機能を含む臨床症状の発現頻度や経時的変化を解析した。大半の症例で、初回登録後や経過中にステロイドや免疫抑制薬の全身投与がされていたが、自然経過や免疫抑制療法で皮膚硬化は軽度改善するものの、肺活量や指尖潰瘍は経過とともに徐々に悪化した。結果として、身体の機能障害は経過が長くなるとともに徐々に悪化することが示唆され、今後の治療の課題と考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis, SSc）は皮膚および内臓臓器の線維化と血管障害によって特

徴づけられる自己免疫疾患である。その原因はいまだ不明であり、日本人における皮膚硬化や各検査項目の推移は海外の報告とは異なると考えられる。ま

た、本症には人種差がみられ、海外での知見が日本人に必ずしも当てはまらない。SSc は比較的稀な疾患であるため、単一の臨床研究機関では研究の成果を得るために必要な数が集まらない。そこで、多数の臨床研究機関で共同して研究を行い、日本人 SSc の皮膚硬化や肺機能を含む臨床症状の発現頻度や経時的変化を解析した。

特に予後や治療の選択が問題となる発症早期重症例患者を対象として、2002 年 1 月以降に受診した症例を各施設で登録し、以後それらの症例を 1 年ごとに追跡した。その中で、我々はこれまでに、皮膚硬化や間質性肺炎の進行を予測する臨床所見やバイオマーカーの検討を行って発表してきた¹⁻³⁾。しかし、臨床所見の経過の詳細については、検討できていない。そこで、今回は登録から 2 年以上経過を追えた症例を対象に、臨床症状や検査結果の推移を検討した。

B. 研究方法

1) 登録施設

金沢大学附属病院、北里大学病院、熊本大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、札幌医科大学附属病院、筑波大学医学部附属病院、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、東京大学医学部附属病院、長崎大学医学部附属病院を受診した患者を対象とした。各施設において、倫理委員会の承認を受け、登録開始時には十分な説明を行って同意を得たうえで施行した。各施設の登録データは名前が特定できないように暗号化したうえで、金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学教室に送付され、そこで厳重に管理された。

2) 対象

解析の対象となる早期重症例とは、臨床症状より①早期例（初発症状から 5 年以内または皮膚硬化出現から 3 年以内）であり、かつ②重症例

(diffuse cutaneous SSc (dcSSc) または間質性肺炎 (ILD) を有する limited cutaneous SSc (lcSSc)) と定義した (図 1)。2002 年 1 月以降に受診した症例を対象として、その後は 1 年ごとに経過登録を行った。

登録した項目の中で、今回解析に用いたのは以下の項目である：性別、登録時の年齢、modified Rodnan total skin thickness score (MRSS)、本研究班で日本人強皮症用に改良された health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI)、抗トポイソメラーゼ I 抗体の有無、抗セントロメア抗体の有無、開口距離、手の伸展距離、手指の屈曲距離、指尖潰瘍の有無、間質性肺炎の有無 (HRCT による)、ドップラー心エコーでの推定右室収縮期圧の上昇 (35 mmHg 以上)、腎クリーゼの有無、%VC 値、血清 KL-6 値、血清 SP-D 値、ステロイド投与の有無、シクロフォスファミド投与の有無、その他の免疫抑制薬投与の有無。

C. 研究成果

初回登録から最大 7 年後まで 2 年以上臨床データ確認できた 248 症例を経時的に検討した。登録時の患者情報 (図 1) として女性が 78% と多く、平均発症年齢は 49.3 ± 16.8 歳、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性率は 58%、抗セントロメア抗体は 9% で陽性であった。抗トポイソメラーゼ I 抗体と抗セントロメア抗体の両方が陽性の症例は 5 例 (2%) であった。MRSS の平均は 18.4 ± 10.1 、間質性肺疾患の合併は 69%、%VC の平均は 107.2 ± 27.8 であり、指尖潰瘍は 8% の症例で見られた。右室収縮気圧の上昇は 13.2% に認められた。

治療内容は、登録時に 68% でステロイド内服を含む免疫抑制剤による加療が行われていた。シクロフォスファミドパルスを施行した症例は 8%、それ以外の免疫抑制薬の併用は 3% であった。登録時またはその直後のステロイド内服量の平均は PSL 17.3mg/日 であったが、1 年後には 9.2mg/日 、その

後は7.4-8.4mg/日で推移した。また、経過とともにシクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、メソトレキセートなど他の免疫抑制療薬を併用する症例が増加していた(図2)。

MRSSは登録時(18.3 ± 9.8)から1年で大きく低下(12.8 ± 7.9)し、その後も緩徐に6年後(9.0 ± 6.9)まで低下した(図3)。7年後には一部の症例の悪化のために平均値がやや上昇したが、全体として1年後の改善がその後の経過中も維持されていた。

手指の屈曲(手指を屈曲した際の指尖部と手掌との距離)は登録時から1年間で距離が平均2.7mm短くなり、比較的大きく改善した(登録時 vs. 1年後 = 7.9 ± 10.9 mm vs. 5.6 ± 10.4 mm; $p < 0.05$) (図4)。さらに4年後(3.8 ± 7.4 mm)まで緩徐に改善したが、その後やや増悪が見られ、7年後には5.6 ± 8.4 mmであった。

手の伸展(手を広げた際の母指から小指の距離)については、経過中ほぼ横ばいであった(図5)。

開口距離(開口した際の上口唇から下口唇の距離)は観察期間を通してあまり変化は見られなかった(図6)。

呼吸機能の指標となる%VCは観察期間を通じて全体的に緩徐な増悪が見られた(登録時94.7% vs. 7年後85.6%) (図7)。間質性肺炎の活動性を反映する血清マーカーであるKL-6(登録時 vs. 7年後 = 1103 ± 833 U/ml vs. 832 ± 844 U/ml)とSP-D(登録時 vs. 7年後 = 210.6 ± 119.0 ng/ml vs. 149.8 ± 106.2 ng/ml; $p < 0.02$)は経時的に低下が見られた(図非表示)。

推定右室収縮気圧の上昇がみられる症例の割合は、5年目以降にやや高くなる傾向が認められた(図8)。

過去1年間で生じた指尖潰瘍は登録時には全体の16.3%であったが、7年後では28.6%と経時的に増加する傾向が見られた(図9)。

身体機能の評価項目であるHAQ-DIは登録時から2年後にかけて0.054点改善した。しかし、その後は

有意差がないものの、5年後をピークに再度増悪が見られた(登録時 vs. 5年後 = 0.38 ± 0.56 vs. 0.50 ± 0.99) (図10)。

なお、経過中に死亡した症例が18例(強皮症関連死5例(2.0%)、非関連死9例、不明4例)、強皮症腎クリーゼを生じた症例が12例であった(データ非表示)。

D. 考案

今回の日本人の全身性強皮症248例の前向き経時的な検討において、いくつかの傾向が確認された。

登録時のプロフィールとして、重症例を対象にしているために、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が58%で、抗セントロメア抗体陽性例は9%であった。皮膚硬化や間質性肺疾患に対する治療として、半数以上の症例がステロイドの内服をしていた。また、免疫抑制薬の併用をしている症例も少なくなかった。なお、2年後までにステロイドの内服量は減量されていたが、その後は同じ程度で維持され、免疫抑制薬使用の割合も少し増加した。病勢のコントロールのために免疫抑制療法が長期間必要であることが示唆された。

皮膚・結合組織の評価において、MRSSは1年で大きく減少し、その後も緩徐に減少ないし横ばいで推移した。大半の症例がステロイド、あるいはそれに加えて免疫抑制薬の併用をされていたので、最初の1年にMRSSの低下が顕著であったのは、この時期にはステロイドの使用量が多いためと考えられた。あるいは、治療効果のある症例は治療開始後すぐにある程度の改善が見られるとも言えるかもしれない。しかし、ステロイドや免疫抑制薬の継続にも関わらず、その後のMRSSはほぼ横ばいに近いことを考えると、日本人の早期重症例では皮膚硬化は容易には改善しにくいものと考えられる。この理由の一つとして、欧米と異なり、日本人の重症例には抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が多く、

抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性例が少ないことがあげられる。本検討では、前者は 144 例 (58%) に対して、後者は測定できていない症例もあるので正確な割合がわからないが、陽性が確認できているのは 24 例 (9.6%) であった。

抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例では 7 割近くが、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性例ではほとんどの症例が dcSSc に進行することが知られている。しかし、皮膚硬化が治療や自然経過で軽快しにくい印象のあるのが、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例である。このように、日本人の重症例の皮膚硬化は自然経過またはステロイドや免疫抑制薬による治療で進行を抑制できることが多いが、数年にわたって著明には改善しにくい傾向が認められた。

MRSS 以外の皮膚・結合組織の重症度の評価として、手指の屈曲 (手指から手掌までの距離) は、治療の導入を反映してか最初の 1 年に低下し、その後はほぼ横ばいであった。一方、開口距離、手の第 1 指から 5 指までの伸展の長さは経過中に目立った変動が見られなかった。これらの所見も、日本人の強皮症の皮膚硬化が経過で改善しにくいことを示唆するものと思われる。

間質性肺炎は、日本人の強皮症患者の生命予後を最も左右する臓器病変である。このため、間質性肺炎を有する症例の 24.7% は、ステロイドの内服を併用したシクロフォスファミドパルス療法が施行されていた。これにより、血清中の間質性肺炎マーカーである KL-6 や SP-D は、経過と共に低下していく傾向が見られた。しかしながら、%VC は経過とともに緩徐に低下する傾向が認められた。このように、日本人強皮症患者の間質性肺炎は、免疫抑制療法によって病勢が比較的コントロールされるが、呼吸機能は徐々に悪化することが少なくないので注意が必要である。

発症早期の症例を対象にしているためか、進行した肺動脈性肺高血圧症はほとんど見られなかったが、ドップラー心エコーによる推定右室収縮期

圧の上昇した症例は 5 年目以降にやや増加しており、経過とともに肺高血圧症が徐々に悪化する可能性が示唆された。

指尖潰瘍についても、初回登録時は過去 1 年間に潰瘍が 1 つでも見られた症例は 16.3% 程度であったが、その後少しずつ増加し、7 年後には 1 年間に潰瘍が 1 つでも見られた症例は 28.6% まで増加した。

なお、身体の機能障害の程度を反映する HAQ-DI は、登録から 2 年後までは改善するもののその後はわずかに増悪が見られた。皮膚症状の改善により身体機能は一過性に改善するものの、その後は肺機能の増悪や手指の潰瘍の形成などにより、身体機能は全体として増悪することが示唆された。

E. 結 論

日本人の強皮症早期重症例において、大半の症例で登録後や経過中にステロイドや免疫抑制剤による治療を開始され、一時的には皮膚硬化の程度を反映して MRSS や手の屈曲は改善傾向がみられた。しかし、その後はほぼ横ばいで、必ずしも自然経過や治療によって、皮膚硬化が順調に改善していく訳ではなかった。また、%VC などの呼吸機能、推定右室収縮期圧、および手指の潰瘍形成は徐々に増悪した。この結果、HAQ-DI に反映される身体機能についても、2 年後までは低下するものの、その後は緩徐な悪化が認められた。

日本人 SSc において、自然経過や免疫抑制療法で皮膚硬化は軽度改善するものの十分な改善とは言えず、肺を含めた身体の機能障害は徐々に悪化することが示唆され、今後の治療の課題と考えられる。

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

図1 登録時の患者の特徴

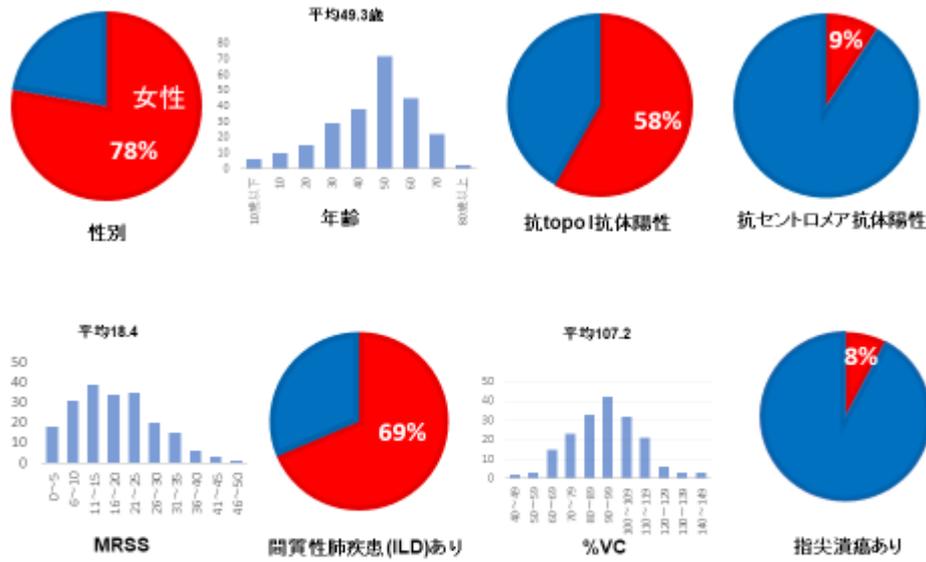


図1

図2 治療内容の推移

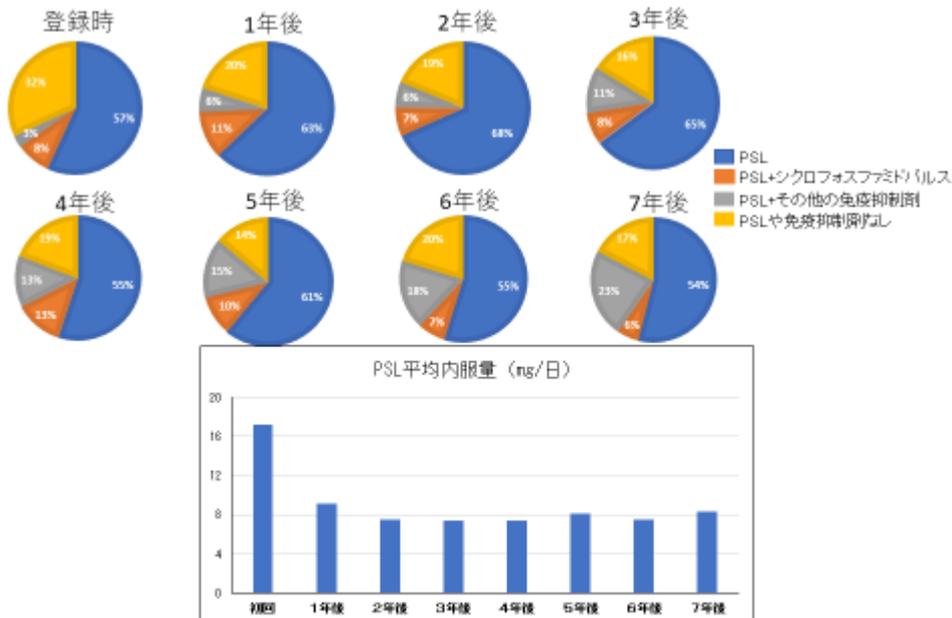


図2

図3 MRSS の推移

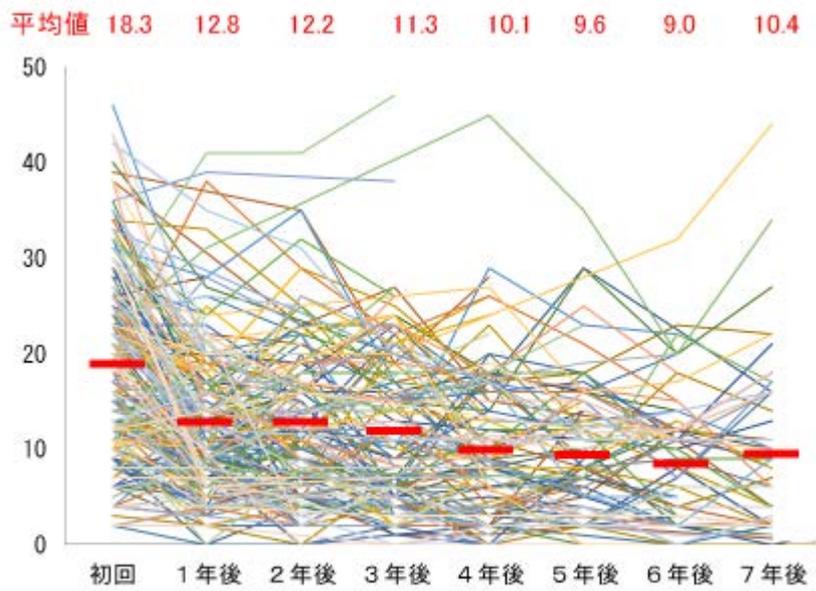


図3

図4 手指の屈曲の推移

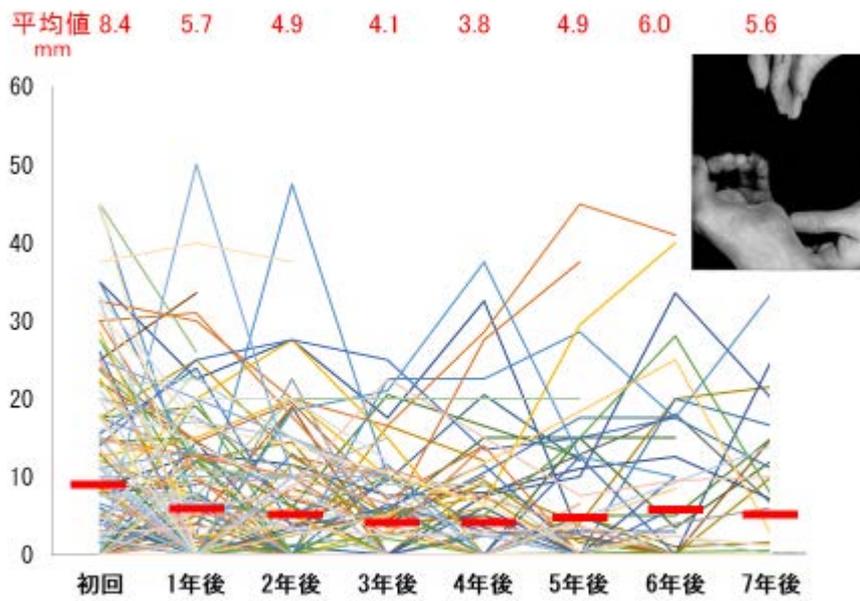


図4

図5 手の進展の推移

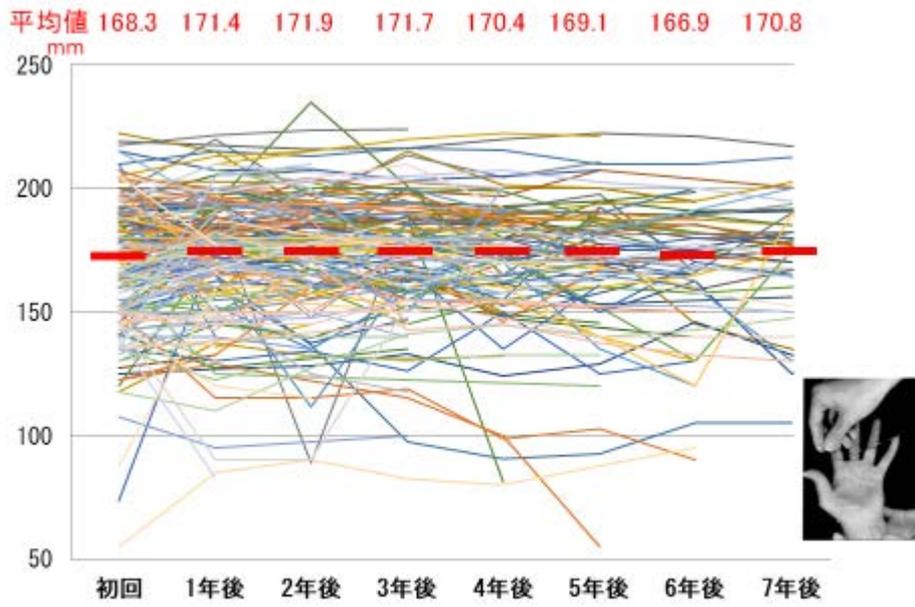


図5

図6 開口距離の推移

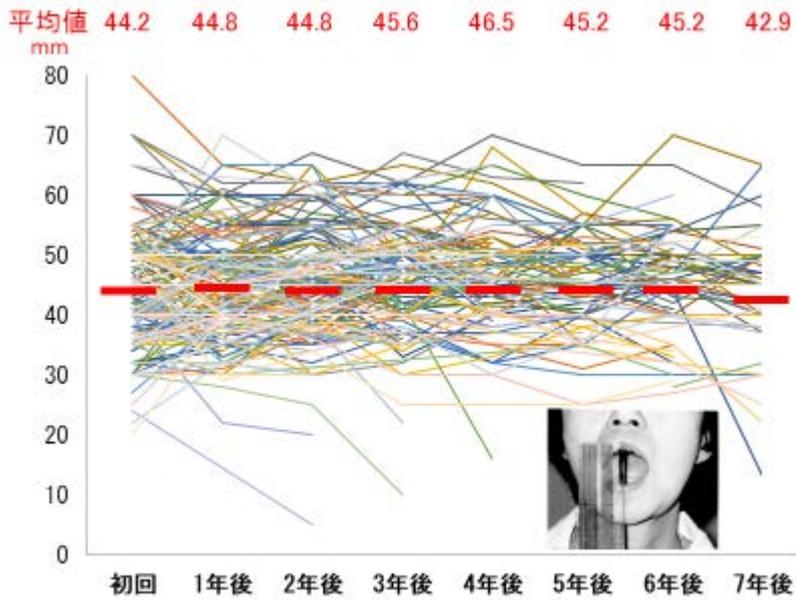


図6

図7 %VCの推移

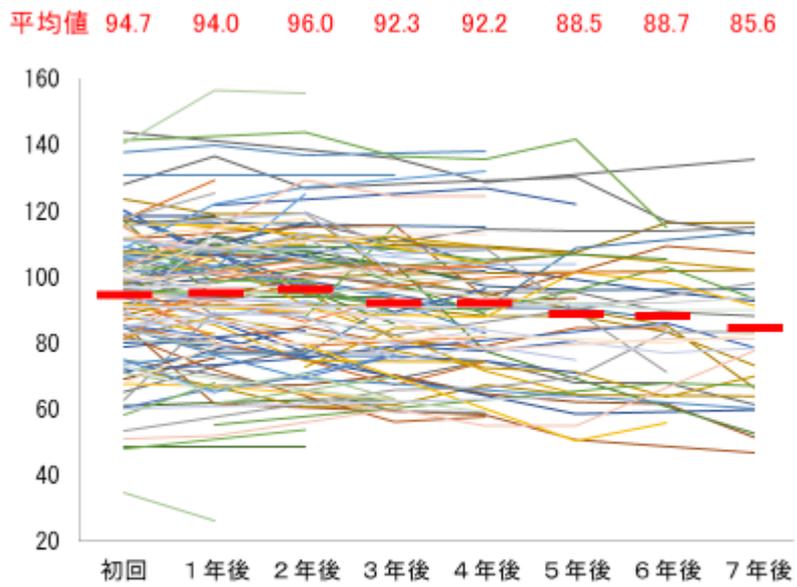


図7

図8 右室収縮期圧上昇 (35 mmHg 以上)の割合

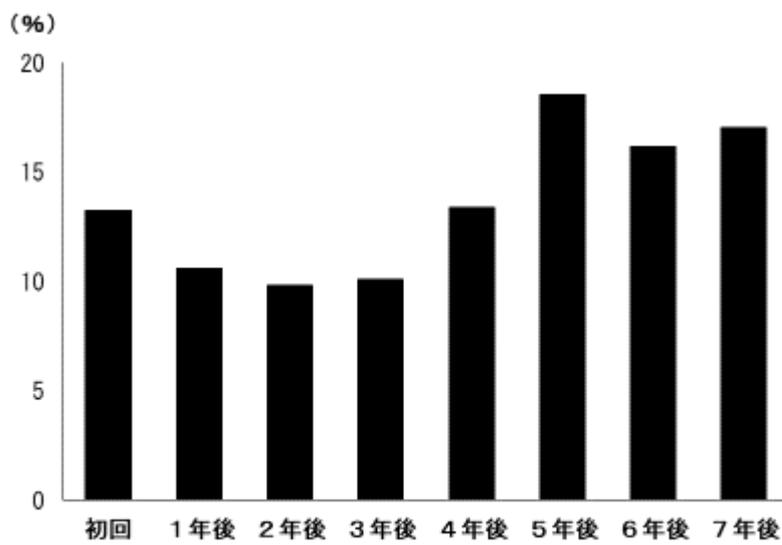


図8

図9 手指潰瘍有病率の推移

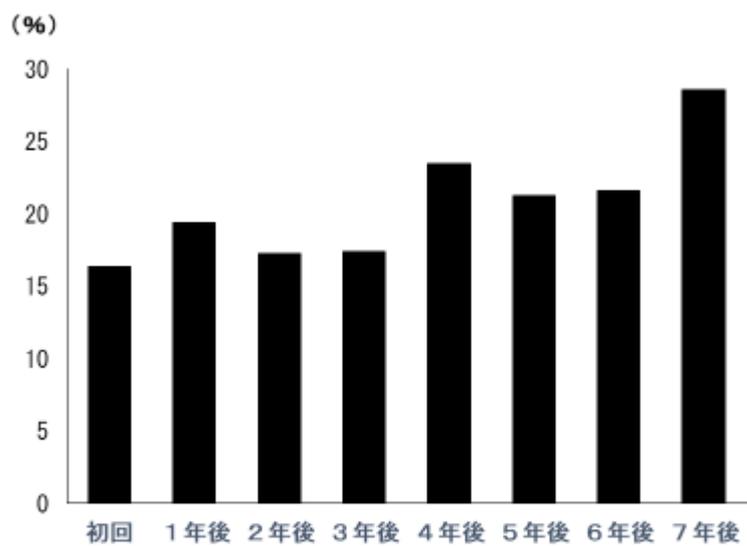


図9

図10 HAQ-DIの推移

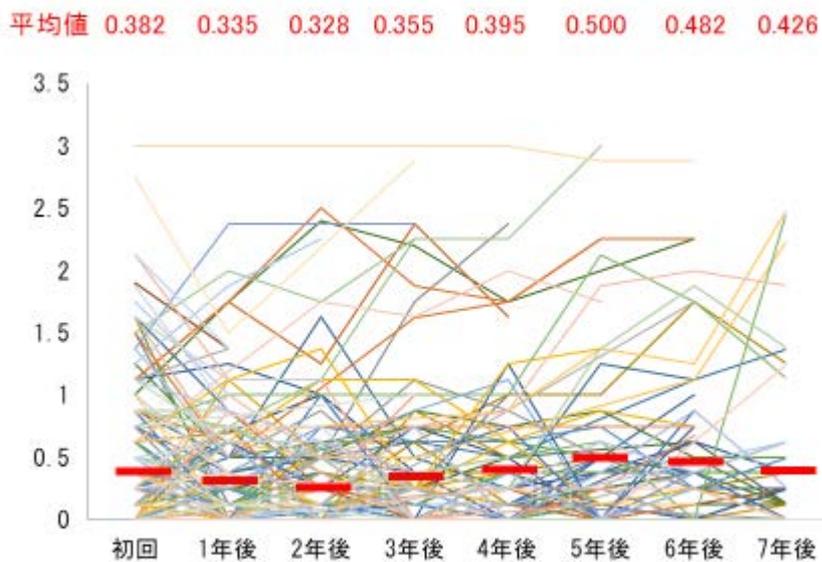


図10

群馬大学皮膚科における全身性強皮症と硬化性萎縮性苔癬の重症度について

研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	茂木精一郎	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師
協力者	関口明子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

当科で治療している全身性強皮症患者 159 例及び硬化性萎縮性苔癬患者 12 例を対象に、新しく作成したガイドラインにおける重症度分類を用いて重症度について検討した。全身性強皮症患者では、重症度分類による重症例（2 点以上:助成対象）は、77.4%（123/159 例）にみられた。それぞれの病変における重症例（2 点以上）は、皮膚病変では 32.7%（52/159 例）、肺病変では、28.9%（46/159 例）、心臓病変では、5%（8/159 例）、腎病変では、1.3%（2/159 例）、上部消化管病変では、52.8%（84/159 例）、下部消化管病変では、4.4%（7/159 例）、肺高血圧症では、4.4%（7/159 例）、血管病変では 30.2%（48/159 例）にみられた。硬化性萎縮性苔癬患者では、重症例（2 点以上）は、50%（6/12 例）にみられた。

A. 研究目的

2016 年に全身性強皮症の診断基準・重症度

分類・診療ガイドラインを新たに改訂し、さらに硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分

類・診療ガイドラインを新たに作成した。今回、我々は、群馬大学皮膚科で加療している全身性強皮症患者 159 例及び硬化性萎縮性苔癬患者 12 例を対象に、新しく作成したガイドラインにおける重症度分類を用いて重症度について検討した。

B. 研究方法

群馬大学附属病院強皮症外来に通院している 159 人の強皮症患者（年齢 61.8 ± 1.0 歳、男：女=22:137 例（女性が 86.2%）dcSSc:lcSSc=66:93 例（dcSSc が 41.5%））及び 12 例の硬化性萎縮性苔癬患者を対象とした。2016 年に改訂ないし作成した全身性強皮症と硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに準じて重症度を検討し、その割合について比較検討した。本研究は、群馬大学附属病院 IRB にて承認を受けている。臨床データの研究目的での使用については、患者から同意を得ている。

C. 研究結果

全身性強皮症患者では、重症度分類による重症例（2 点以上:助成対象）は、77.4%（123/159 例）にみられた（**図 1**）。それぞれの病変における重症例（2 点以上）は、皮膚病変では 32.7%（52/159 例）、肺病変では、28.9%（46/159 例）、心臓病変では、5%（8/159 例）、腎病変では、1.3%（2/159 例）、上部消化管病変では、52.8%（84/159 例）、下部消化管病変では、4.4%（7/159 例）、肺高血圧症では、4.4%（7/159 例）、血管病変では 30.2%（48/159 例）にみられた。

次に硬化性萎縮性苔癬患者 12 例について検討した。重症度分類による重症例（2 点以上）は、50%（6/12 例）にみられた（**図 2**）。ガイドラインで作成した診断基準は全ての症例で満たした。その他の臨床的特徴としては、91.7%（11/12 例）の症例は外陰部に発症した。また、8.3%（1/12 例）は外陰部以外（体幹・四肢）に発症し、多発していた。91.7%（11/12 例）は女性に発症した。

D. 考案

強皮症のガイドラインでは重症度は皮膚、肺、心、腎、消化管のうち、最も重症度スコアの高いものをその症例の重症度としている。当科における全身性強皮症の重症例（2 点以上:助成対象）は、77.4%（123/159 例）にみられた。全身性強皮症の様々な病変における重症度の中で最も高かった病変は、上部消化管病変であり、52.8%であった。次に皮膚病変で 32.7%であった。この結果から、全身性強皮症の重症例（2 点以上:助成対象）となった症例のほとんどは上部消化管病変もしくは皮膚病変のいずれかが重症（2 点以上）となっている可能性が示唆された。

硬化性萎縮性苔癬においては、12 例と少数ではあるが、重症度分類による重症例（2 点以上）は、50%（6/12 例）にみられた。スコアは 2 点が 3 例、3 点が 3 例であった。多発している症例は 1 例のみであり、外陰部以外（体幹・四肢）に発症した症例であった。ほとんどの症例は女性の外陰部に発症した。機能障害を呈した症例は 5 例あり、排尿障害を呈した症例が 2 例、疼痛による機能障害が 3 例みられ

た。

E. 結 論

当科における全身性強皮症および硬化性萎縮性苔癬の重症度について検討した。今後、多施設の結果を比較検討し、本邦における疾患の正確な重症度を明らかにすることが必要と考えられた。

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

図 1：全身性強皮症 159 例の重症度のまとめ

群馬大学皮膚科における全身性強皮症159例の重症度のまとめ

重症度分類による重症例(2点以上:助成対象)は、77.4%(123/159例)にみられた。

	助成対象外		助成対象			重症 (2点以上) の割合
	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)	
皮膚	5.7% (9/159)	61.6% (98/159)	26.4% (42/159)	5.7% (9/159)	0.6% (1/159)	32.7% (52/159)
肺	50.9% (81/159)	20.1% (32/159)	20.8% (33/159)	5.7% (9/159)	2.5% (4/159)	28.9% (46/159)
心臓	76.7% (122/159)	18.2% (29/159)	3.1% (5/159)	1.3% (2/159)	0.6% (1/159)	5% (8/159)
腎	98.7% (157/159)	0% (0/159)	0% (0/159)	0% (0/159)	1.3% (2/159)	1.3% (2/159)
上部消化管	35.2% (56/159)	11.9% (19/159)	40.3% (64/159)	12.6% (20/159)	0% (0/159)	52.8% (84/159)
下部消化管	72.3% (115/159)	23.3% (37/159)	3.1% (5/159)	1.3% (2/159)	0% (0/159)	4.4% (7/159)
肺高血圧症	94.3% (150/159)	1.3% (2/159)	2.5% (4/159)	1.9% (3/159)	0% (0/159)	4.4% (7/159)
血管	5% (8/159)	64.8% (103/159)	20.1% (32/159)	5.7% (9/159)	4.4% (7/159)	30.2% (48/159)

図 2：硬化性萎縮性苔癬 12 例のまとめ

群馬大学皮膚科における硬化性萎縮性苔癬12例のまとめ

年齢	性別	部位	診断基準	重症度分類 (2点以上は重症)				治療
				機能障害 (あり 2)	多発 (あり 1)	拡大 (あり 1)	合計	
61	F	外陰部	満たす	0	0	0	0	ステロイド外用
62	F	外陰部	満たす	0	0	0	0	ステロイド外用
59	F	外陰部	満たす	0	0	0	0	ステロイド外用
62	F	外陰部	満たす	2 (疼痛のため)	0	1	3	ステロイド外用
68	F	外陰部	満たす	0	0	0	0	プロトピック外用
81	F	外陰部	満たす	2 (排尿障害)	0	1	3	切除(結節あり、生検にてSCC)
29	M	陰茎	満たす	2 (排尿障害)	0	0	2	切除
76	F	外陰部	満たす	2 (疼痛のため)	0	0	2	ヒルドイド、アズノール、プロベト
53	F	外陰部	満たす	0	0	0	0	ステロイド外用
69	F	外陰部	満たす	0	0	0	0	プロトピック外用
64	F	躯幹、四肢	満たす	0	1	1	2	NB-UVB、ステロイド外用
67	F	外陰部	満たす	2 (疼痛のため)	0	1	3	切除(結節あり、生検にてSCC)

食道運動障害を合併した全身性強皮症の臨床的特徴について

研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	茂木精一郎	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授
協力者	山崎咲保里	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
協力者	関口明子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教
協力者	藤原千紗子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

High resolution manometry (HRM) を用いて食道運動機能検査を行った 109 人の強皮症患者について検討した。強皮症患者の 60% (65/109) で食道運動障害がみられた。食道運動機能障害を合併した強皮症患者は、合併のない患者と比べて、びまん皮膚硬化型が多く、皮膚硬化が高度であった。また、食道運動が全くみられない患者では食道運動が正常の患者に比べて肺病変が多くみられた。ピロリ菌感染症の有無についても検討した結果、45.8% (49/107)がピロリ菌感染症を合併しており、正常人感染率との間に明らかな差はみられなかった。抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性患者ではピロリ菌感染頻度が少なかった。

A. 研究目的

食道運動機能は内圧を測定して評価するが、近年、技術の進歩によって、これまでの食道内

圧検査に比べてより詳細に食道運動機能进行评估できる HRM (high resolution manometry) という検査法が注目されている。HRM は、1cm 間隔で微

小トランスデューサーを配置することで、従来の5cm 間隔の食道内圧検査では行えなかった消化管内圧の連続した空間での測定が可能である。さらに、カラーで表示することで視覚的にとらえやすいことが特徴である。正常の食道運動の場合は、嚥下から連続して蠕動が伝わる様子が確認できるが、食道運動障害があると、途中で断絶したり、蠕動波が消失する。

HRM を使った全身性強皮症の食道病変の検討について、現在までに3つの報告があり、66～88.9%で食道運動障害があると報告されている。また、これらの報告の中では、限局皮膚硬化型とびまん皮膚硬化型で食道運動障害の割合に有意差はなかった。今回我々は、当科通院中の全身性強皮症患者 109 例について、食道運動障害の有無を HRM を用いて検討した。

また、近年、ピロリ菌感染は様々な自己免疫疾患との間に相関が見出されつつある。全身性強皮症においては、ピロリ菌抗体陽性群は陰性群に比べて皮膚硬化が強く、さらに消化器症状や関節症状も強いとする報告や、強皮症患者の抗ピロリ抗体陽性率は 56.6%と健常人より高頻度であり、さらに抗体陽性率と食道運動障害との間に相関がみられたとする報告がある。そこで、今回の研究ではピロリ菌感染の有無と強皮症の臨床所見との関連についても検討した。

B. 研究方法

群馬大学附属病院強皮症外来に通院している患者のうち、2010 年～2016 年までに食道運動障害について HRM を用いて評価を行った 109 例を対象とした。ピロリ菌感染症の有無は、上部消化管内視鏡所見ないし血中抗ピロ

リ菌抗体値にて判定した。食道運動障害・ピロリ菌感染症の有無と臨床症状との関連について検討を行った。

本研究は、群馬大学附属病院 IRB にて承認を受けている。臨床データの研究目的での使用については、患者から文書で同意を得ている。

C. 研究結果

全身性強皮症患者 109 例中のうち、食道運動障害は 56 例、51.3%にみられ、これまでの報告と比べて大きな違いはみられなかった(図 1)。年齢や性別に明らかな違いはなかった。食道運動障害を有する患者では、有さない患者群と比べてびまん皮膚硬化型が多く、スキンスコアが優位に高値であった。また、肺病変の合併も、高頻度にみられた($P<0.05$)。そのほか、有意差はみられなかったものの、男性で、罹病期間が長いこと、手指潰瘍が多いなどの傾向がみられた。肺高血圧症や腎障害の合併頻度には明らかな差はみられなかった。次に自己抗体について検討した。食道運動障害の合併の有無で自己抗体の陽性率に有意差はみられなかった。ピロリ菌感染症は、45.8% (49/107)に合併しており、正常人感染率との間に明らかな差はみられなかった(図 2)。ピロリ菌感染症がある群は、ない群と比べて、年齢が高く、罹病期間が長かった。食道運動障害の有無については、今回の検討では差は見られなかった。自己抗体について検討したところ、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性患者ではピロリ菌感染頻度が少なかった(図 3)。

D. 考案

HRM を行った強皮症患者のうち、51.4%で食道運動障害がみられた。食道運動障害を合併する全身性強皮症患者の臨床的特徴として、びまん皮膚硬化型が多く、皮膚硬化が強く、肺病変の合併が多いことが挙げられた。限局皮膚硬化型では一般に間質性肺炎などの内臓病変の合併は少ないが、食道運動障害は約 50%にみられたため、皮膚硬化が軽度でも食道病変には注意する必要があると考えた。ピロリ菌感染症の有無についても検討した結果、感染率は 45.8%であり、正常人感染率との間に明らかな差はみられなかった。ピロリ菌感染症がある群はない群と比べて、年齢が高く、罹病期間が長かった。また、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性患者ではピロリ菌感染頻度が少なかった。

E. 結論

限局皮膚硬化型では、一般に間質性肺炎などの内臓病変の合併は少ないが、食道運動障害は約 50%にみられたため、皮膚硬化が軽度でも食道病変には注意する必要がある。今回の検討では、ピロリ菌感染症と臨床所見との間に明らかな相関はみられなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
第 116 回日本皮膚科学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1: 食道運動障害を合併した強皮症の臨床症状のまとめ

強皮症患者における食道運動障害と臨床所見

食道運動障害: あり vs なし
 51.3% (56/109) 48.6% (53/109)

	食道運動機能障害		P-value
	あり (n=56)	なし (n=53)	
男性	19.6% (11/56)	13.2% (7/53)	0.3
年齢 (歳)	60歳 (22~85)	58歳 (30~79)	0.38
罹病期間 (年)	8	5	0.15
自己免疫疾患の合併	35% (20/56)	32% (17/53)	0.67
びまん皮膚硬化型	37.5% (21/56)	18.9% (10/53)	0.03 (<0.05)
レイノー症状	94% (53/56)	92% (49/53)	0.64
指先端潰瘍/ 瘻痕	32% (18/56)	23% (12/53)	0.27
Total skin score	8.6	5.5	0.014 (<0.05)
肺病変	78.6% (44/56)	58.5% (31/53)	0.024 (<0.05)

図 2: ピロリ菌感染症を合併した強皮症の臨床症状のまとめ

強皮症患者におけるH. pylori感染と臨床症状

H. pylori保菌率

全身性強皮症患者 vs 50-60代一般日本人女性
 45.8% (49人/107人) 40-50%程度 (日本ヘリコバクター学会)

	H. pylori感染症		P-value	
	あり	なし		
男性	14.2% (7/49)	18.9% (11/58)	0.519	
年齢 (歳)	63.2 (n=49)	56 (n=58)	0.001 (<0.05)	
罹病期間 (年)	9 (n=49)	4 (n=58)	0.038 (<0.05)	
dcSSc	22.4% (11/49)	32.7% (19/58)	0.237	
レイノー症状	93.8% (46/49)	94.8% (55/58)	0.831	
指尖潰瘍、瘻痕	28.5% (14/49)	25.8% (15/58)	0.753	
TSS	7.4 (n=49)	10.8 (n=58)	0.096	
間質性肺炎	69.3% (34/49)	68.9% (40/58)	0.962	
HAQ-DI	0.39 (n=16)	0.86 (n=9)	0.12	
食道運動障害	51.0% (25/49)	51.7% (30/58)	0.942	
Fスケール	GERD症状	5.52 (n=40)	4.46 (n=50)	0.323
	FD症状	4.67 (n=40)	4.68 (n=50)	0.996
	総合	9.95 (n=40)	9.14 (n=50)	0.683

HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index, GERD: gastro-esophageal reflux disease, FD: functional dyspepsia

図 3:ピロリ菌感染症を合併した強皮症の自己抗体のまとめ

強皮症患者における*H. pylori*感染と自己抗体

	<i>H.pylori</i> 感染症		P-value
	あり	なし	
抗核抗体	100%(49/49)	93.1%(3/58)	0.103
抗セントロメア抗体	48.9%(24/49)	34.4%(20/58)	0.129
抗Scl-70抗体	24.4%(12/49)	24.1%(14/57)	0.993
抗RNP抗体	10.2%(5/49)	18.9%(11/58)	0.192
抗RNAポリメラーゼ抗体	0%(0/45)	6.8%(4/49)	0.05
抗SS-A抗体	22.4%(11/47)	25.8%(15/57)	0.733
抗SS-B抗体	6.1%(3/47)	3.4%(2/57)	0.495

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関する研究
心臓病変及び肺高血圧症
重症度分類, CQ 及び診療アルゴリズムの検証

研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	牧 尚孝	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	小室一成	東京大学医学部附属病院循環器内科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

平成 26 年度から 28 年度にかけての全身性强皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成にあたり、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、診療アルゴリズム及び Clinical Question (CQ) を作成したが、それらの内容の妥当性や次のガイドライン改訂に向けて、今後取り入れていくべき点について検証した。重症度分類についてはそれぞれ心不全、肺高血圧症の重症度分類である NYHA 分類及び WHO 機能分類を基本として分類したため、基本的には妥当なものと考えられた。ただし、心臓病変については心電図所見や心臓超音波所見も加味した分類としたため、今後本ガイドラインで定義した重症度が予後を反映したものになっているか検討が必要と考えられた。心臓病変の診療アルゴリズム及び CQ については、NYHA 分類という症状による心不全分類を重症度分類に用いている一方で、診療アルゴリズムや CQ における心不全についての解説が不十分であった。肺高血圧症の診療アルゴリズム及び CQ においては、イロプロストやセレキシパグなど、ガイドライン改訂作業中及び改訂後に承認となった新薬について今後検討が必要と考えられた。また、2018 年 2 月末に肺高血圧症の第 6 回ワールドシンポジウムが開催され、世界的なガイドラインもアップデートされる見込みである。日本循環器学会の肺高血圧症治療

ガイドラインの改訂版も 2018 年 3 月に発表される予定であり、今後、これらの情報を取り入れてガイドラインの改訂を行っていくことが必要と考えられた。

A. 研究目的

平成 26 年度から 28 年度にかけての全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成にあたり、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、診療アルゴリズム及び Clinical Question (CQ) を作成したが、それらの内容の妥当性や次のガイドライン改訂に向けて、今後取り入れていくべき点について検証を行うことが必要と考えられるため、今回の検討を行った。

B. 研究方法

平成 28 年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、C 診療アルゴリズム及び CQ について、その内容の妥当性、及び今後改訂していくべき点について検討を行った。

C. 研究結果

1. 重症度分類について

心臓病変の重症度分類は表 1、肺高血圧の重症度分類は以下に示す通りである。

表1. 心臓病変の重症度分類

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

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。拡張早期左室流入波 (E 波) と僧帽弁輪速度 (e' 波) の比 E/e' > 15 を拡張障害と定義する。

肺高血圧症の重症度分類

0 (normal) 肺高血圧症 (PH) なし
 2 (moderate) PH あり, かつ WHO クラス II
 3 (severe) PH あり, かつ WHO クラス III
 4 (very severe) PH あり, かつ WHO クラス IV
 ※右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4 m/分を超える場合 (= 三尖弁圧較差が 46 mmHg を超える場合) に PH と診断する。

心臓病変については心不全の重症度分類である NYHA 分類に、肺高血圧症については肺高血圧症の重症度分類である WHO 機能分類に従って分類したため、基本的に本分類は妥当であると考えられる。しかし、心臓病変は心電図所見及び心臓超音波所見も加味して重症度分類を行ったため、今後当院における強皮症患者のデータベースを用いて後ろ向きの解析を行い、この分類が予後を反映したものにな

っているかを検証する予定である。

2. 診療アルゴリズム及びCQについて

2-1. 心臓病変の診療アルゴリズム及びCQについて

心臓病変の診療アルゴリズムを図1、CQを表2に示した。

NYHA分類は症状による心不全の重症度分類であり、これに基づいて心臓病変の重症度分類も行ったが、一方でCQにおいて心不全についての解説が十分ではなかった。次回の改訂においては、心不全についての解説を充実させることを検討する。今回のガイドラインでも

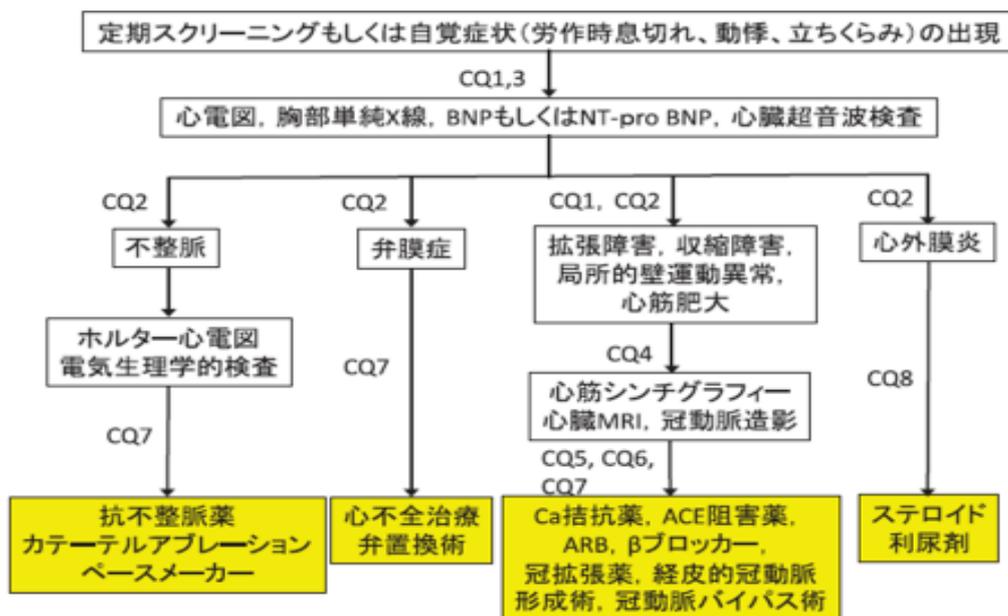


図1. 心臓病変の診療アルゴリズム

表2. 心臓病変のClinical Question

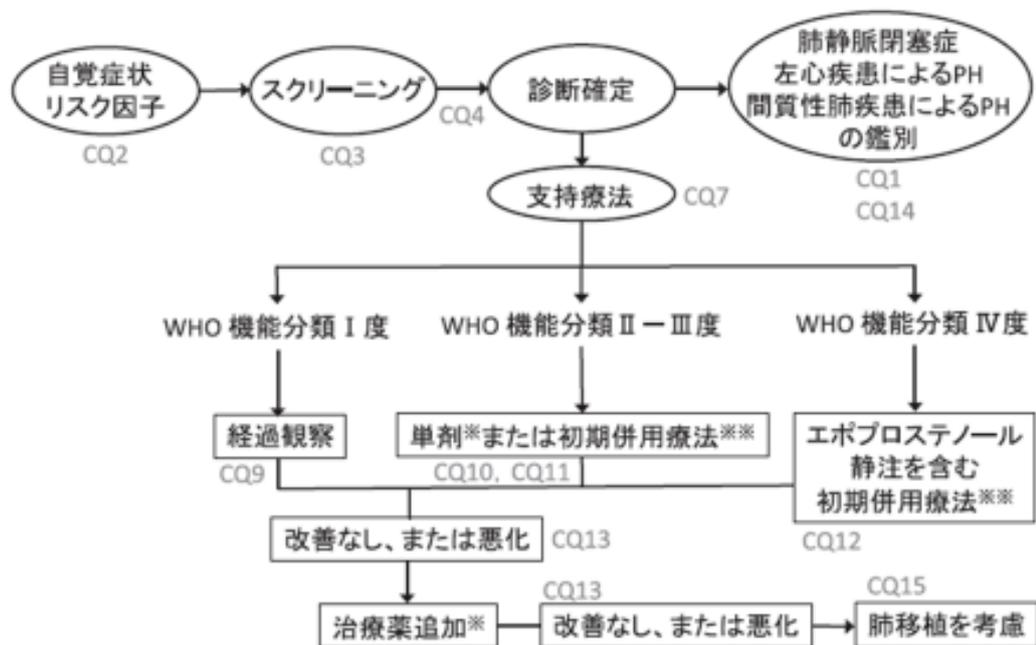
Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？	1C	拡張障害はSScに合併する心臓病変として最も頻度が多く、約20%のSSc患者に認めるため、スクリーニングを行うことを推奨する。
CQ2 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？	1C	SScに合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症（大動脈弁、僧帽弁）などがあり、その検索を行うことを推奨する。
CQ3 全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？	2C	心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては、血清学的マーカーのBNPまたはNT-proBNPの測定を提案する。
CQ4 全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？	2C	SScに伴う心臓病変の検出には心臓MRI及び心筋シンチグラフィを行うことを提案する。
CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？	2C	Ca拮抗薬はSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。
CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変にACE阻害薬やARBは有用か？	2C	ACE阻害薬やARBはSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。
CQ7 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？	2C	SScに伴う心臓病変に特異的な治療薬はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。
CQ8 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？	心外膜炎に対するステロイド投与=2D その他の心臓病変に対する免疫抑制療法=なし	SScに伴う心外膜炎に対してはステロイドの投与を提案する。SScに伴うその他の心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

強調したように、強皮症の心臓病変においては拡張障害が特に重要である。拡張障害は最終的に収縮力の保たれた心不全(HFpEF)を呈する。HFpEFの治療にはエビデンスレベルの高いものはほとんどないのが現状であるが、2018年3月に日本循環器学会より急性・慢性心不全診療ガイドラインが公表される予定で

ある。ここでの記述などを参考にして、今後HFpEFの治療についても触れることを検討する。

2-2. 肺高血圧症の診療アルゴリズム及び CQ について

肺高血圧症の診療アルゴリズムを図 2、CQ を表 3 に示した。



※ プロスタサイクリン誘導体(ベラプロスト、エポプロステノール、トレプロステニル)、エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン)、ホスホジエステラーゼ5阻害薬(シルденаフィル、タダラフィル)、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬(リオシグアト)
 ※※ プロスタサイクリン誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬ないし可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の中から、作用機序の異なる2つ以上の薬剤を併用

図2. 肺高血圧症の診療アルゴリズム

表3. 肺高血圧症のCQ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症 (SSc) における肺高血圧症 (PH) の原因と頻度は?	なし	SScに合併するPHには肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、左心疾患によるPH (PVH)、間質性肺疾患によるPH (ILD-PH) がある。PAHはSSc患者の約10%に合併し、SSc-PAH, PVH, ILD-PHの比は10:10:2.5~3程度である。
CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) をきたすリスク因子は何か?	1C	lcSSc, 抗セントロメア抗体, 抗U1RNP抗体がPAHのリスク因子となるが、すべてのSSc患者で年1回の定期的なスクリーニングを推奨する。
CQ3 SSc-PAHのスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか?	1C	身体所見 (毛細血管拡張), 血液学的検査 (血清BNPもしくはNT-proBNP 高値, 血清尿酸高値), 心電図 (右軸偏位), 呼吸機能検査 (%FVC/%DLCO 高値), 心エコーが有用であり, その施行を推奨する。
CQ4 右心カテーテルを施行する基準は?	TRV>3.4m/sもしくはRVSP>50mmHgの場合=2A TRV≤3.4m/sもしくはRVSP≤50mmHgの場合=2B	心エコーにて三尖弁逆流速度 (TRV) が3.4m/sを超える, もしくは推定右室収縮期圧 (RVSP) が50mmHgを超える場合にはPHである可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV≤3.4m/sもしくはRVSP≤50mmHgの場合には, その他にPHを疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。
CQ5 全身性強皮症に伴うPHの中で, 肺動脈閉塞症 (PVO) 様病変の合併頻度は? その鑑別法は?	2C	重症のSSc-PAHには約半数でPVO 様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが, 胸部CTで小葉間隔壁の肥厚, 小葉中心性のすりガラス影, 縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うことを提案する。
CQ6 全身性強皮症に伴うPAHの予後を規定する因子は?	年齢, 心係数 (CI) =1C 性別, サブタイプ, WHOFC, 肺血管抵抗 (PVR) =2C	年齢及び心係数がSSc-PAHの予後規定因子であるため, これらの因子を考慮することを提案する。性別 (男性), サブタイプ (限局皮膚硬化化型), WHOFC, 肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため, これらの因子も考慮することを提案する。
CQ7 SSc-PAHに対して支持療法は必要か?	2C	右心不全に対する利尿剤投与, PaO ₂ 60mmHgを維持するための酸素療法を行うことを提案する。
CQ8 全身性強皮症に伴うPHに免疫抑制療法は有用か?	2C	SSc-PAHに対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。
CQ9 肺動脈圧が境界域高値 (21~24mmHg), あるいはWHO機能分類I度の症例に対して薬剤介入するべきか?	なし	肺動脈圧が境界域 (21~24mmHg), あるいはWHO機能分類I度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。
CQ10 WHO機能分類 (FC) II度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は?	ERA, PDE5阻害薬, sGC刺激薬=1B ベラプロスト投与=2C ベラプロスト通常錠=2D	エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) (ボセンタン, アンプリゼンタン, マシテンタン), ホスホジエステラーゼ (PDE) 5阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 (リオシグアト) をWHOFC II度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。また, ベラプロスト及びその換放剤をWHOFC II度のSSc-PAHに対して使用することを提案する。
CQ11 WHO機能分類II度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は?	ERA, PDE5阻害薬, リオシグアト, エボprostステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロprost吸入=1B ベラプロスト, トレプロステニル静注=2B 初期併用療法=2A	ERA (ボセンタン, アンプリゼンタン, マシテンタン), PDE5阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, エボprostステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロprost吸入をWHOFC II度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。
CQ12 WHO機能分類IV度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は?	エボprostステノール静注=1A 初期併用療法=2A ERA (ボセンタン, アンプリゼンタン, マシテンタン), PDE5阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, トレプロステニル皮下注及び静注, イロprost吸入=2C	WHOFC IV度のSSc-PAHに対してはエボprostステノール静注を推奨する。ERA (ボセンタン, アンプリゼンタン, マシテンタン), PDE5阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, トレプロステニル皮下注及び静注, イロprost吸入, これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。
CQ13 SSc-PAHの治療目標は?	1C	WHOFC I度ないしII度, 心エコー上右室機能の正常化, 右心カテーテルにて右房圧<8mmHg及び心係数>2.5~3.0L/min/m ² , 6分間歩行距離>380~440m, BNPもしくはNT-proBNP正常化を目標とすることを提案する。
CQ14 間質性肺病変に伴うPH (ILD-PH) の場合に肺血管拡張薬を使用するべきか?	2C	ILDに伴うPHに対するPAH治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。
CQ15 SSc-PAHやILDに対して肺移植は有用か?	2C	難治性SSc-PAHやILDに対しては肺移植の適応を評価することを提案する。
CQ16 SSc-PAHに対してイマチニブは有用か?	2B	イマチニブは難治性PAHに有用である場合があるが, 安全性の観点から投与しないことを提案する。
CQ17 SSc-PAHに対してリツキシマブは有用か?	なし	SSc-PAHに対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない。

肺高血圧症については、ガイドライン改訂作業中及び改訂後に承認となった新薬(イロプロスト, セレキシパグ)があるため、今後これらの薬剤の位置づけについてもガイドラインで言及する必要がある。また、2018年2月末に肺高血圧の第6回ワールドシンポジウムが開催され、世界的なガイドラインも Update されることになる。日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドライン改訂版も2018年3月に発表される。これらの情報も取り入れて強皮症ガイドラインも改訂が必要になるものと考えられる。バルドキシロンメチルの膠原病性肺動脈性肺高血圧症患者への有効性を検討する国際共同治験が進行中など、いくつかの薬剤の開発も進行している。今後、これらの薬剤についても、開発の進行状況に応じてガイドラインに取り入れることを検討する。

D. 考 察

平成28年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、C診療アルゴリズム及びCQについて、その内容の妥当性、及び今後改訂していくべき点について検討を行った。概ね現在の実臨床にあったものになっていると考えられるが、心臓病変については日本循環器学会の日本循環器学会より急性・慢性心不全診療ガイドラインが2018年3月に公表される予定で

ある。また、肺高血圧症についても、2018年2月末に肺高血圧の第6回ワールドシンポジウムが開催され、世界的なガイドラインも Update されることになる。さらに、日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドライン改訂版も2018年3月に発表される予定である。本ガイドラインについても、これらの情報を取り入れて今後改訂を行うことが必要と考えられた。

E. 結 論

平成28年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、C診療アルゴリズム及びCQについて、その内容の妥当性、及び今後改訂していくべき点について検討を行った。

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

リハビリテーションの診療ガイドライン 日本人全身性強皮症の健康関連 QOL EQ-5D-5L と HAQ および 臨床所見の検討

研究協力者	麦井直樹	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学准教授
協力者	松下貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学講師
協力者	能登真一	新潟医療福祉大学 医療技術学部
協力者	染矢富士子	金沢大学医薬保健研究域保健学系リハビリテーション科学教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

全身性強皮症の QOL 評価としては疾患特異的尺度として HAQ が広く使用されている。2016 年の本邦の診療ガイドラインにおいても紹介した。EQ-5D-5L は健康関連 QOL 評価であり、健常者や他疾患との比較でき、かつ簡便な評価法であるが、日本人において強皮症を調査した報告はない。強皮症 104 例を対象に実施し、HAQ や臨床所見との関連性を検討した。結果、EQ-5D-5L と HAQ には強い相関がみられた。臨床所見との関連性では、肺高血圧症と皮膚潰瘍が QOL を低下させる要因として示された。EQ-5D-5L は、日本人全身性強皮症の QOL 評価としても活用可能であることが示唆された。

A. 研究目的

医療においては、医療技術の品質や医薬品の効能をどう測るかが世界的に重要なテ

ーマになってきている(1, 2)。医療経済学においては、費用効用分析による効果の指標として QALY(Quality Adjusted Life Year、

質調整生存年)を効用として用いられる。QALY を統一的な指標として、様々な病気に対する医療技術や医薬品の比較に用いることが可能である(2-4)。

欧米では、QALY による費用効用分析をベースとするものが多い(5、6)。日本でも、2015年8月公表の中医協・費用対効果評価専門部会の中間報告で、効果指標についてはQALYを基本とすることが示された。

QALY を使用した健康関連 QOL 評価の EQ-5D-5L (EuroQol-5Domain health questionnaire) は、費用効用分析可能な評価法であるが、日本人において全身性強皮症を調査した報告はない。

全身性強皮症の QOL 評価としては疾患特異的尺度として HAQ が広く使用されている。日本人全身性強皮症を対象とした QOL 評価は、Kuwana らが多施設間で調査したものが知られている(7)。

今回日本人全身性強皮症の QOL 評価を EQ-5D-5L で評価し、全身性強皮症の QOL 評価として妥当であるかを検討する。

B. 研究方法

対象

2017年3月から9月まで、当院入院および外来の強皮症患者104例(女性91例、男性13例)を対象とした。平均年齢は57.4±15.2歳であった。

調査方法

QOL の評価として、EQ-5D-5L と HAQ を測定した。

同時期の臨床所見として、罹病期間、自己抗

体、病型、MRSS、間質性肺炎、肺高血圧症、皮膚潰瘍と皮膚潰瘍の既往、腎クリーゼ、ステロイドの内服を調査した。

検討項目は、QOL 評価法の相関として、EQ-5D-5L の QOL 値 (index score) と EQ-5D-5L の VAS score と HAQ の 3 つについてとした。QOL 値と臨床所見の関連性については、重回帰分析を行った。

EQ-5D-5L について (図 1、2)

EQ-5D-5L は健康関連 QOL 評価であり、健康者や他疾患との比較でき、かつ簡便な評価法である。現在の健康状態に対して、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み、という 5 つの観点について、それぞれ 5 段階で、所定の回答用紙に記入してもらう。平均値は QOL 値 (index score) として示される。完全な健康状態を 1、死亡を 0 として、健康の状態を 0 と 1 の間の数値で表される(8)。

調査にあたっては大学の倫理委員会の承認を得た (No. 2397)。

C. 研究結果

QOL の評価

EQ-5D-5L の結果は、QOL 値 (index score) が 0.73 ± 0.02 、VAS score が 68.4 ± 17.8 、HAQ は 0.69 ± 0.71 であり、食事や握力の項目で低下していた (表 1)。

自己抗体は、抗トポイソメラーゼ I 抗体が 45 例、抗 RNA ポリメラーゼ抗体が 15 例、抗セントロメア抗体が 19 例、その他 8 例であった。病型分類では、diffuse 型が 63 例、limited 型が 41 例であった。平均 MRSS は

10.6±7.8であった。間質性肺炎は60例、肺高血圧症は12例、皮膚潰瘍は27例、皮膚潰瘍の既往は41例、腎クリーゼは8例、ステロイドの内服は69例、平均罹病期間は10.1±8.1年であった。

QOL 評価法の相関

各々の QOL の結果の相関を示す。EQ-5D-5L の QOL 値 (index score) と HAQ は、 $r=-0.79$ 、 $p<0.0001$ 。EQ-5D-5L の VAS score と HAQ は $r=-0.55$ 、 $p<0.0001$ 。

EQ-5D-5L の QOL 値 (index score) と VAS score は $r=0.64$ 、 $p<0.0001$ と、EQ-5D-5L と HAQ には高い相関がみられた。

QOL 値と臨床所見の関連性

EQ-5D-5L の QOL 値 (index score) と臨床所見においては、肺高血圧症 ($p=0.039$) と皮膚潰瘍 ($p=0.002$) が QOL を低下させる要因として示された。

D. 考 察

EQ-5D-5L のヨーロッパ圏における調査では、スペイン、イギリス、フランス、ハンガリー、ドイツ、スウェーデン、イタリアの多国における結果は、QOL 値 (index score) が 0.49 から 0.75 であり、今回の調査結果もその範囲であった (9)。

また EQ-5D-5L は、疾患特異的尺度である HAQ と QOL 値 (index score) で高い相関、VAS score で中等度の相関がみられた。先行研究においても HAQ との相関は示されている (10)。

QOL 値と臨床所見の関連性に関して、肺高血圧症と皮膚潰瘍が QOL を低下させる要因

として示された。UK の 68 例における調査では、上部消化器症状と関連性が示されたが、この先行研究は、limited 型が 70% を超える対象群であり、我々の対象群よりも軽度であった可能性がある (10)。しかし今回消化器症状に関しては調査しておらず、今後は検討項目に加える必要がある。

HAQ との相関や全身性強皮症の臨床症状との関連性がみられたことより、EQ-5D-5L は日本人全身性強皮症の QOL 評価として有用であることが示唆された。

EQ-5D-5L は健康関連 QOL 評価であり、健康者や他疾患との比較でき、かつ簡便な評価法である。QOL 値 (index score) と VAS score で評価され、QOL 値 (index score) は現在の健康状態に対して、5 つの観点について、それぞれ 5 段階で評価する。平均値は QOL 値 (index score) として示される。質問内容は、1987 年設立の EuroQol グループが開発した項目となっており、102 の言語で提供されている (5)。日本語版は、2015 年に開発された (8)。今回全身性強皮症の QOL 評価として使用したが、関節リウマチでは生物学的製剤の治療前後の評価の 1 つとしても使用されており (11)、今後は治療評価の指標としても広く使用されていくことが期待される。

E. 結 論

日本人強皮症 104 例を対象に、QOL の評価として、EQ-5D-5L と HAQ を測定した。EQ-5D-5L は HAQ と高い相関があり、肺高血圧症、皮膚潰瘍と関連性がみられた。

EQ-5D-5L は日本人全身性強皮症の QOL 評価
として有用であることが示唆された。

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

図1 EQ-5D-5L の QOL 値 (index score) 評価表

Q1 以下のそれぞれの項目について、あなた自身の今日の健康状態を最もよく表しているものを、それぞれ1つずつ、お答えください。..

..

移動の程度

私は歩き回るのに問題はない

私は歩き回るのに少し問題がある

私は歩き回るのに中等度の問題がある

私は歩き回るのにかなり問題がある

私は歩き回ることができない

身の回りの管理

私は洗面や着替えを自分でするのに問題はない

私は洗面や着替えを自分でするのに少し問題がある

私は洗面や着替えを自分でするのに中等度の問題がある

私は洗面や着替えを自分でするのにかなり問題がある

私は洗面や着替えを自分でできない

ふだんの活動 (例:仕事、勉強、家族や親戚活動)

私はふだんの活動を行うのに問題はない

私はふだんの活動を行うのに少し問題がある

私はふだんの活動を行うのに中等度の問題がある

私はふだんの活動を行うのにかなり問題がある

私はふだんの活動を行うことができない

痛み/不快感

私は痛みや不快感はない

私は少し痛みや不快感がある

私は中等度の痛みや不快感がある

私はかなりの痛みや不快感がある

私は極度の痛みや不快感がある

不安/ふさぎ込み

私は不安でもふさぎ込んでいない

私は少し不安あるいはふさぎ込んでいる

私は中等度に不安あるいはふさぎ込んでいる

私はかなり不安あるいはふさぎ込んでいる

私は極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

..

図1

図2 EQ-5D-5L の VAS score 評価表

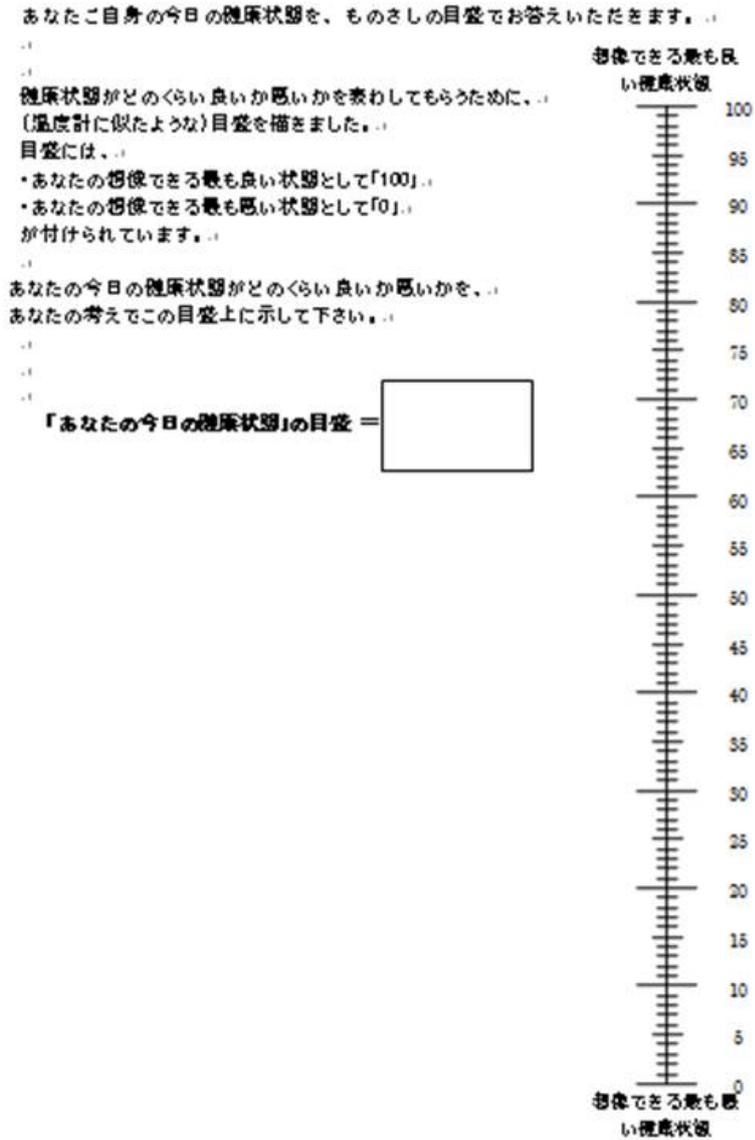


図2

表 1 EQ-5D-5L と HAQ の結果

EQ-5D-5L	
Index score	0.73±0.02
VAS score	68.4±17.8
HAQ	
total	0.69±0.71
更衣	0.57±0.69
起立	0.39±0.66
食事	1.00±0.95
歩行	0.61±0.92
衛生	0.40±0.84
動作	0.87±1.07
握力	0.89±0.98
その他	0.79±1.04

強皮症における重症虚血肢の臨床特徴

研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学皮膚科 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	白井悠一郎	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 助教
協力者	岡崎有佳	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

単施設後ろ向きコホートをを用いて強皮症（SSc）における重症虚血肢（CLI）の頻度、予後、リスク因子を検討した。333例のうち CLI は 14 例（4%）にみられた。いずれも長い罹病期間の後に発症し、高率に肢切断を必要とした。CLI の独立リスク因子として抗セントロメア抗体陽性と HDL-C 低値、LDL-C 低値が抽出された。CLI は、頻度は少ないものの予後不良であり、高リスク集団を対象とした前向きのコホート研究が必要と考えられた。

A. 研究目的

強皮症（systemic sclerosis : SSc）は、毛細血管や小動脈の障害に基づく、レイノー現象や手指潰瘍などの微小血管傷害が高頻度に生じる。一方、手指・足趾の小動脈より太い血管の内腔が閉塞あるいは高度に狭窄する大血管傷害も知られている。大血管傷害は、還流障害によって末梢組織の壊死（壊疽）を引き起こし、重症虚血肢（critical limb ischemia :

CLI）となる。その結果、指肢の切断を余儀なくされ、機能予後が著しく障害される（Hasegawa M, et al. Br J Dermatol 2006）。

従来の報告では、SScにおける CLI 発症例の臨床特徴として、限局皮膚硬化型 SSc や抗セントロメア抗体陽性が指摘されている（Wigley FM, et al. Arthritis Rheum 1992, Herrick AL, et al. Ann Rheum Dis 1994, Youssef P, et al. J Rheumatol 1995, Boin F,

et al. Arthritis Rheum 2009, Nordin A, et al. Arthritis Res Ther 2013)。また、SScにおいて CLI と動脈硬化との関連も報告されている (Hetteema ME, et al. Rheumatology 2008)。一方で、頻度が高くないため、症例集積研究や症例対照研究に留まり、臨床特徴や治療経過、予後、リスク因子についてはまだ十分に明らかにはなっていない。そこで本研究では、自施設の SSc 患者における CLI 発症例の臨床特徴とリスク因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

慶應義塾大学病院にて 2007 年から 2015 年に受診歴のある患者のうち、SSc と臨床的に診断された 321 例と、(後述の CLI 症例と年齢、性別をマッチさせた健常人 (Normal healthy control ; NHC) 19 例を対象とした。

2. 臨床評価項目

全例で、性、年齢、病型、非レイノー症状発症からの罹病期間、自己抗体、治療プロファイル、転帰を診療録から履歴的に調査した。

手指・足趾および近位に壊疽を生じた症例を CLI 例とした。CLI 例に関しては、背景因子、病変分布、経皮的血管形成術 (PTA) の成績、指肢切断術の成績を調査した。

また、CLI のリスク因子の解析には、背景因子、喫煙、高血圧 (降圧薬使用)、糖尿病 (血糖降下薬使用)、脂質異常症 (スタチン製剤使用)、血清脂質値 (HDL-C、LDL-C、TG) (経過中の一時点、CLI 未発症時) を変数として

用いた。

3. 血漿 angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) 濃度測定

血液検体を採取しえた SSc 患者、NHC で血漿 ANGPTL3 濃度を Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (R&D 社) にて測定した。

4. 統計学的解析

連続変数の 2 群間の比較には Wilcoxon test または Mann Whitney U test を用いた。名義変数の 2 群間の比較には Fisher 正確確率検定またはカイ二乗検定を用いた。CLI のリスク因子の解析には、単変量解析を行い、有意だった項目を多変量解析 (ロジスティック解析) に投入した。継続率は Kaplan-Meier 法を用いて計算した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取っている。

C. 研究結果

1. 背景因子

SSc の全 321 例は、女性が多く、平均発症時年齢は 48 歳、びまん皮膚硬化型は 73 例 (23%) であった。このうち CLI は 14 例 (4%) 認められた (表 1)。

一方、血清脂質データがそろった 218 例は、全 321 例とほぼ同じ背景因子を有していることから、CLI のリスク因子の解析に用いた。

2. CLI の臨床特徴

性別は女性が 100%、病型は限局皮膚硬化型が 86%、自己抗体は抗セントロメア抗体が 86%を占めた (図 1)。

SSc 発症から CLI 発症までの期間は 15 ± 8 年、CLI 発症時年齢は 66 ± 15 歳であった。CLI の病変分布は、上下肢ともとりえるが、下肢が 72%と特に多くみとめられた (図 2)。

CLI のうち、4 例で PTA が施行された。施行部位は大腿から膝窩動脈にかけて行われた (図 3a)。PTA は複数回行われた症例もあったが (図 3b)、最終 PTA から 5 ヶ月の間に、4 例中 3 例が、2 年以内に全例が切断を回避できなかった (図 3c)。

指肢切断術は 14 例中 10 例で行われ、最も多い例で 6 回行われた (図 4a)。複数回の切断も 50%に認められた。切断最終部位は、手指、足趾までに留まるものが 50%、残りは足より近位に及び、機能予後への影響が考えられた (図 4b)。

3. CLI のリスク因子の解析

背景因子、動脈硬化のリスク因子で単変量解析を行ったところ、抗セントロメア抗体、HDL-C 低値、LDL-C 低値の 3 つが抽出された (表 2)。

HDL-C と LDL-C は相関関係にあるため、それぞれを別個のモデルとし、脂質異常症 (スタチン使用) も交絡因子となりうるため、抗セントロメア抗体、HDL-C または LDL-C、脂質異常症の 3 つで多変量解析を行った。その結果、抗セントロメア抗体、HDL-C 低値、

LDL-C 低値 3 つとも独立した因子となった (表 2)。

4. 血漿 ANGPTL3 濃度と CLI との関連

CLI と低 HDL-C 血症、低 LDL-C 血症との関連が示唆されたため、その原因を検討した。ANGPTL3 は HDL、TG の代謝を制御しており、発現が低下すると低 HDL 血症になる (Santulli G. Front Endocrinol 2014)。また、ANGPTL3 のホモ遺伝子変異は家族性低脂血症に見られ、TG、HDL-C、LDL-C が低下することも報告されている。そこで、低 HDL-C 血症、低 LDL-C 血症の原因のひとつとして ANGPTL3 の関与を想定した (Xu YX, et al. Atherosclerosis 2018)。

血液検体を採取しえた SSc100 例と NHC19 例で血漿 ANGPTL3 濃度を測定した。SSc では、HDL-C 濃度と正の相関が得られた (図 5a)。SSc と NHC それぞれの ANGPTL3 濃度を比較したところ、SSc では有意に濃度が高かったが、SSc の中で CLI の有無で差は得られなかった (図 5b)。

D. 考案

本研究では、SSc に伴う CLI は、4%と決して頻度は高くなかった。しかし、一度 CLI になると血行再建をしようとも高率に切断に移行してしまい、機能予後は不良である。従って、CLI は SSc の中でも重篤かつ難治性の臓器病変である。

CLI についてはリスク因子を把握する必要がある。従来報告されている抗セントロメア抗体陽性に加え、本研究では新たに低 HDL-C

血症・低 LDL-C 血症が明らかになった。抗セントロメア抗体は、SSc においてそれ自体が血管内皮を傷害する可能性が示唆されている (Hill MB, et al. Clin Exp Immunol 1996, Ahmed SS, et al. Arthritis Rheum 2006)。ただし、大血管傷害固有の機序ではなく、どちらかというところと微小血管傷害で重要な機序と考えられる。

次に、低 HDL-C 血症・低 LDL-C 血症から ANGPTL3 の関与の機序を考えた。しかし、今回の検討では血漿 ANGPTL3 濃度と CLI との関連は得られなかった。ANGPTL3 の分子自体は HDL-C 代謝抑制と血管新生因子活性に関わるドメインをそれぞれ有するが、血中に分泌される切断型は代謝活性のドメインのみ可能性が指摘されている。今後、他にも脂質代謝と血管傷害の双方の関与する分子を追究する必要がある (Camenish G, et al. J Bio Chem 2002, Hato T, et al. Trends Cardiovasc Med 2008)。

CLI はまだ発症機序が解明されておらず、有効な治療法も確立していない。今回は発症リスク因子の検討を行ったが、このリスク因

子有する集団を対象に、前向き研究を構築し、病態機序を追究していくことが必要である。

E. 結論

SSc に伴う CLI は高率に切断術を必要とし、予後不良であった。今後はリスク因子を有する集団を対象とした前向きのコホート研究が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

白井悠一郎、竹内勤、桑名正隆. 強皮症における重症虚血肢の臨床特徴. 第 61 回日本リウマチ学会. 2017 年 4 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

図1 CLI14例の臨床特徴

性別、病型分類、自己抗体ごとに頻度を示す。

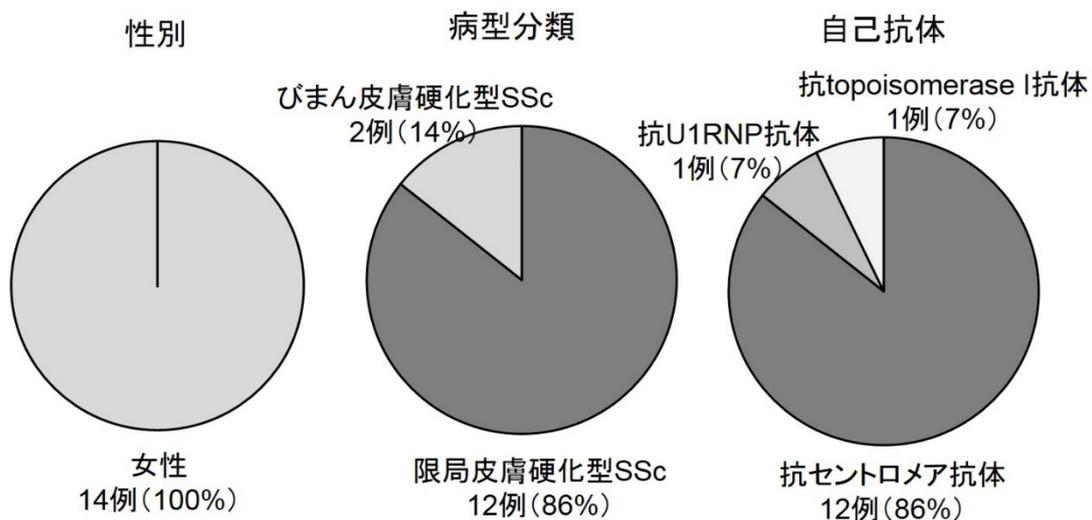


図2 CLI14例の病変分布

上肢・下肢、片側・両側ごとに分類し、頻度を示す。

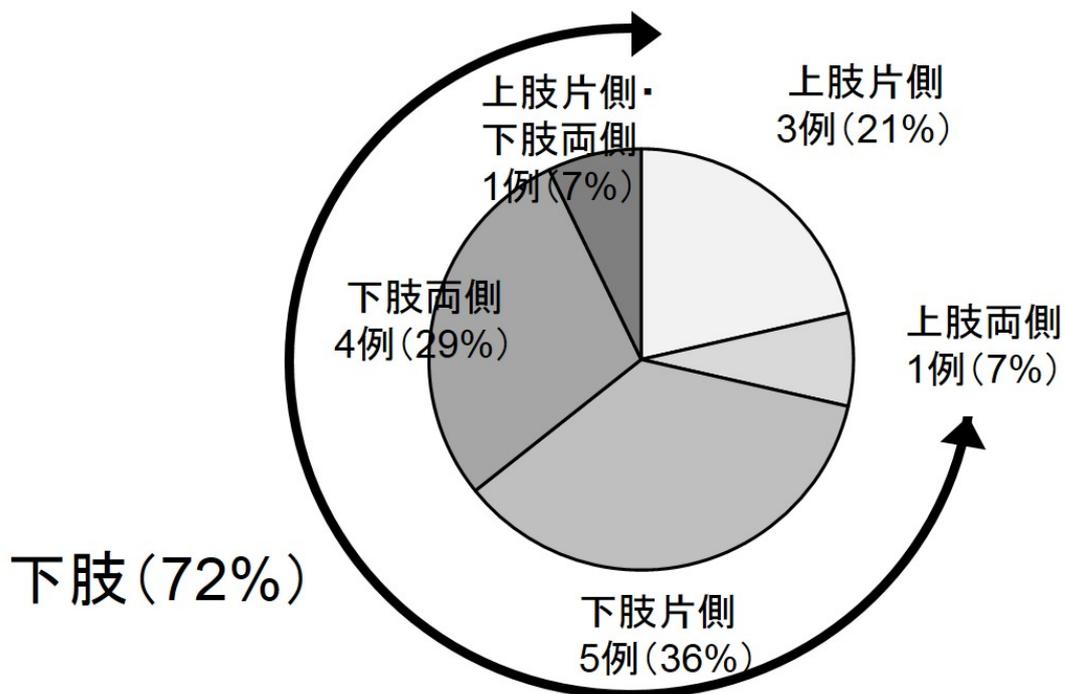
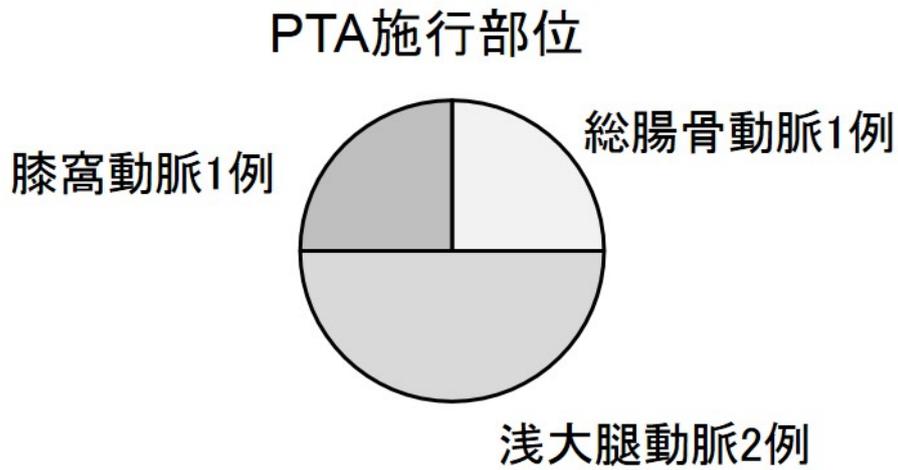
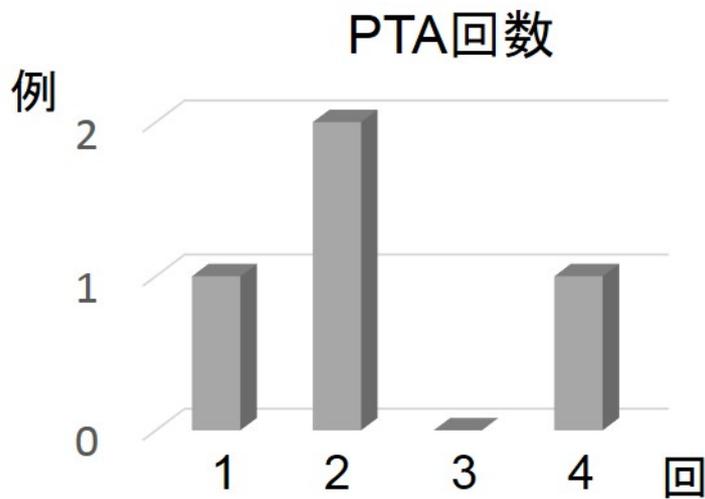


図3 経皮的血管形成術 (PTA)

3a PTA が施行された 4 例の施行部位の割合を示す。



3b PTA の施行回数の頻度を示す。



3c 最終 PTA からの累積切断術施行率を示す。

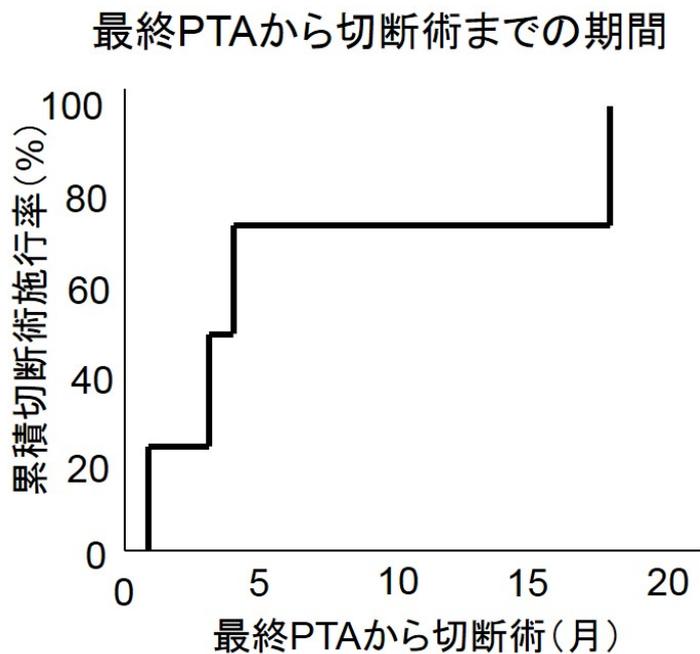
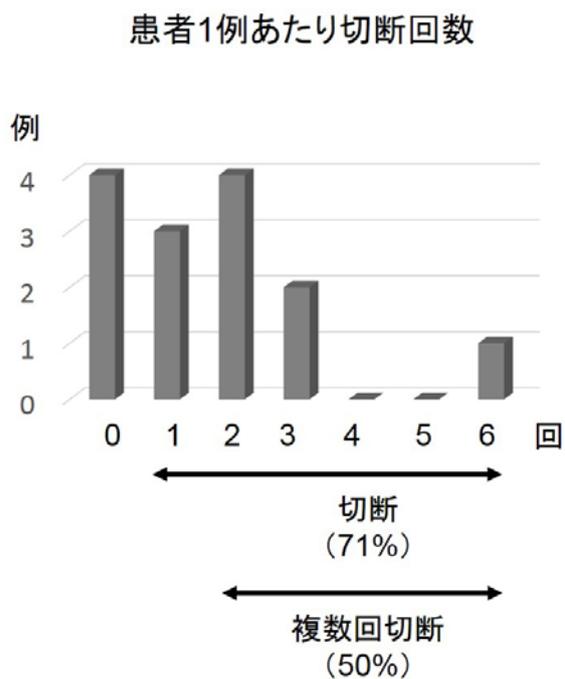


図 4 指肢切断術

4a 指肢切断術が施行された 10 例における、患者 1 例あたりの切断回数の頻度を示す。



4b 切断最終部位の分布を示す。

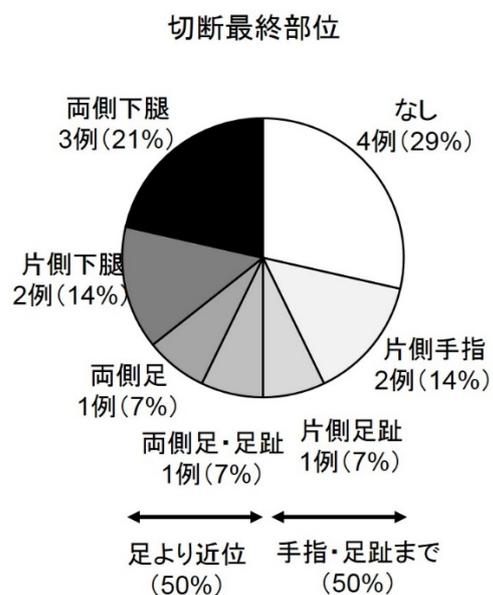
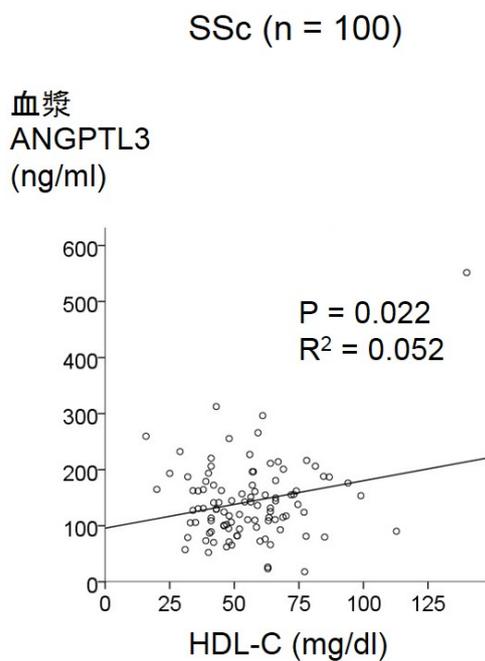


図 5 Angiotensin-like 3 (ANGPTL3) と CLI との関連

5a SSc100例における血清 HDL-C 濃度と血漿 ANGPTL3 濃度の分布を示す。



5b SSc および NHC の血漿 ANGPTL3 濃度の分布を示す。SSc100 例（左から 3 番目）および NHC19 例（左から 4 番目）を比較し、SSc も CLI の有無で 2 群に層別化し（左から 1、2 番目）比較した。

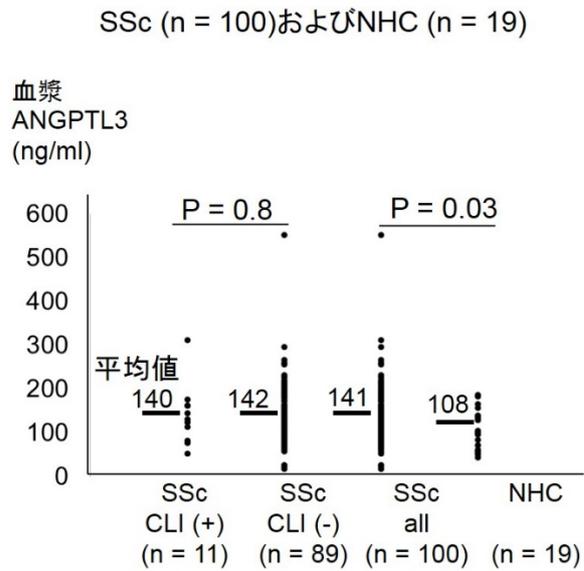


表 1 背景因子

	全例 (n = 321)	血清脂質データのそろった解析対象 (n = 218)
女性	293 (91%)	203 (93%)
非レイノー症状発症時年齢	48 ± 15 歳	48 ± 15 歳
びまん皮膚硬化型 (dcSSc)	73 (23%)	54 (25%)
自己抗体		
抗トポイソメラーゼ I 抗体	64 (20%)	51 (23%)
抗セントロメア抗体	134 (42%)	85 (39%)
抗 U1RNP 抗体	70 (22%)	48 (22%)
その他の SSc 関連自己抗体	24 (7%)	15 (7%)
CLI	14 (4%)	11 (5%)
高血圧	26 (8%)	20 (9%)
脂質異常症	18 (6%)	14 (6%)
糖尿病	3 (1%)	2 (1%)
喫煙	1 (0.3%)	1 (0.5%)

表 2 CLI リスク因子の解析

	単変量		多変量モデル①		多変量モデル②	
	P 値	オッズ比	P 値	オッズ比	P 値	オッズ比
女性	0.99					
びまん皮膚硬化型	0.36					
発症時年齢	0.62					
抗セントロメア抗体陽性	0.002	10.77	0.001	14.60	0.004	9.68
抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性	0.17					
抗 U1RNP 抗体陽性	0.20					
高血圧	0.12					
脂質異常症	0.23	2.67	0.19	3.45	0.2	3.90

糖尿病	0.99					
喫煙	1.00					
HDL-C	0.03	0.96	0.009	0.94		
LDL-C	0.006	0.97			0.012	0.97
TG	0.58					

成人限局性強皮症の簡易的日常生活動作障害 スコアリングシステムの有用性

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

研究要旨

限局性強皮症の日常生活動作障害の尺度となる LoS disability score を、Barthel index を参照に開発、15 歳以上の限局性強皮症 177 例で評価した。本 score は病変発症身体部位数と下肢病変の有無に相関して上昇し、病変発症身体部位数のみが内服加療の有無と相関した。多数病変部位や下肢病変は日常生活動作障害高リスク因子だが、治療選択におき、下肢病変への認識は低いことを示唆する。

A. 研究目的

限局性強皮症(モルフェア)は、皮膚の一部で線維性硬化局面を形成する疾患で、自己免疫的機序が示唆されている。小児から老年人まで発症し、その罹患範囲は頭部・顔面から体幹・四肢まで、単発～多発性に分布するなど、臨床像も様々である。全身性強皮症と比し、本疾患が日常生活動作(ADL)に与える影響について調査した報告はないため、本研究では

その評価を目的とした。

B. 研究方法

後向き非侵襲観察研究として、研究参加施設に受診している限局性強皮症の 15 歳以上の 177 症例につき、年齢、性別、罹患部位(頭頸部、胸腹部、背部、左右上腕、左右前腕、左右大腿、左右下腿の計 11 部位)、罹病期間、内服治療の有無につき記録し、患者へのイン

タビューもしくは医療者の観察にて、ADLを評価した。

ADLの尺度として一般的に広く使用されている Barthel index は、介助を要する障害しか検出出来ない。そこで、Barthel index で評価されている 10 項目(食事・移乗・整容・トイレ動作・入浴・歩行・階段昇降・着替え・排便管理・排尿管理)につき、0 = まったく障害がない、1 = 軽微な障害があるが、介助を要しない(ゆくりでも自分で行える)、2 = 介助を要する、としてスコアを付け、その合計点を、本研究独自のスコアリングシステムとしている(LoS disability score)。

本研究は、各研究参加施設の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

(1) 患者背景と LoS disability score

177 症例のうち、150 例 (84.7 %) は女性であり、73 例 (41.2 %) の症例で罹病期間は 10 年以上に及んだ。罹病期間と年齢には有意な相関はなかった。63 例 (35.6 %) はプレドニゾロンまたはシクロスポリン内服加療を受けていた。103 例 (57.6 %) の罹患部位が 1 部位であった。(表 1)

全 177 例のうち、介助を要する ADL 障害があった症例はなく、また、食事・歩行・階段昇降・着替え以外で ADL 障害を認めた症例もなかったことから、LoS disability score は、食事・歩行・階段昇降・着替えの 4 項目につき、障害の有無で簡易に評価可能と考えられた。

(2) LoS disability score は年齢や罹病期間と相関しない

LoS disability score と年齢、LoS disability score と罹病期間には、有意な差を認めなかった(図 1、相関係数はそれぞれ、 $R^2 = 0.0008$, $R^2 = 0.0265$)。

(3) 罹患部位が多いほど、LoS disability score は高くなる

罹患部位と LoS disability score には相関が認められた(図 2a, $R^2 = 0.722$)。

罹患部位が 1 部位の 102 症例では、LoS disability score が 1 以上であったのは 20 例 (19.6 %) であったのに対し、2 部位の 31 例中 9 例 (29.0 %)、3 部位の 18 例中 8 例 (44.4 %)、4 部位の 9 例中 5 例 (55.6 %)、5 部位の 11 症例中 7 例 (63.6 %)、6 部位の 5 例中 3 例 (60.0 %) で LoS disability score が 1 以上であった(図 2b)。

(4) 下肢病変のある 73 例中 29 例 (40 %)、体幹病変のある 78 例中 26 例 (33 %) のみが、それぞれ下肢・体幹に罹患部位が局限しているのに対し、頭頸部に病変のある 47 例は、38 例 (81 %) が頭頸部のみの罹患であった。頭頸部に病変のある症例では、LoS disability score は 0.26 ± 0.78 と低く、体幹病変や上肢病変のある症例ではそれぞれ 0.76 ± 1.22 、 0.88 ± 1.24 であったのに対し、下肢病変のある症例では 1.23 ± 1.30 と有意に上昇していた(図 3)。特に、下肢病変のある症例では、歩行と階段昇降の項目別 LoS disability score (それぞれ 0.47 ± 0.50 、 $0.51 \pm$

0.55) は、体幹病変のある症例の各項目別 LoS disability score (それぞれ 0.24 ± 0.43 、 0.25 ± 0.44 と比べて優位に高かった (図 3)。

(5) 内服加療を受けている症例は LoS disability score が高く罹患部位が多い

内服加療を受けている 63 例の LoS disability score は 1.19 ± 1.33 で、受けていない 114 例の 0.30 ± 0.74 と比べて優位に高値であった (図 4A)。内服加療を受けている症例群では罹患部位も多い傾向にあった (図 4B)。罹患部位は 1 部位であるのは、内服加療を受けていない群では 76 例 (67%) なのに対し、内服加療を受けている群では 28 例 (44%) であった (図 4C)。一方、下肢病変を持つことと内服治療の有無には関係がなかった。

D. 考 察

今回、限局性強皮症において、食事・歩行・階段昇降・着替えの 4 項目につき、ADL 障害の有無で簡易に評価できる LoS disability score システムを提案した。本 ADL 評価システムで解析すると、罹患部位の数と下肢病変の有無が ADL 低下と有意に関連していた。また、内服加療が選択されている症例は、罹患部位が多いことが分かった。

E. 結 論

限局性強皮症患者でも、介助を要しない ADL 障害が認められた。ADL 障害のリスク因子は罹患部位の多さと下肢病変である。ADL 障害は内服加療などの積極的な治療選

択の指標になると思われるが、現在は罹患部位の多さは指標になっている傾向にあったが、下肢病変の有無は見過ごされている可能性がある。限局性強皮症の治療に当たっては、ADL 障害のリスク因子を認識し、LoS disability score にて評価することが望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okiyama N, Asano Y, Hamaguchi Y, Jinnin M, Motegi S, Koizumi H, Hasegawa M, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Yamamoto T, Fujimoto M, Ihn H, Impact of a new simplified disability scoring system for adult patients with localized scleroderma. *J Dermatol.* 2017, accepted

Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassoun P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Riccieri V, Melchers I, Valentini G, Cauvet A, Martinez M, Mimori T, Matsuda F, Allanore Y. Transethnic meta-analysis identifies *GSDMA* and *PRDM1* as susceptibility

genes to systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis.** 2017 Jun;76(6):1150-1158.

Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H. RXRB Is an MHC-Encoded Susceptibility Gene Associated with Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis. **J Invest Dermatol.** 2017 Sep;137(9):1878-1886.

Ogawa T, Okiyama N, Koguchi-Yoshioka H, Fujimoto M. Taxane-induced scleroderma-like

skin changes resulting in gangrene: A case report. **J Dermatol.** 2017;44(4):e54-e55.

2. 学会発表

Saito A, Okiyama N, Kubota N, Fujimoto M. Interferon- γ deficiency attenuates skin fibrosis in a murine model of chronic graft-versus-host disease-like scleroderma. **47th Annual ESDR meeting 2017**, Sep. 27-30, Salzburg, Austria

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

好酸球性筋膜炎の病態解明を目指した、マウス筋膜炎モデル

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

研究要旨

好酸球性筋膜炎は、全身性強皮症の類縁疾患であるが、その頻度はずっと少ない希少疾患である。そのため、疫学データや、病態解析に関する報告も極めて少ない。本研究では、好酸球性筋膜炎の病態解明の糸口になる可能性を期待し、マウスにブレオマイシンを局所投与することで筋膜炎を誘発した。コントロールのPBS投与と比較し、ブレオマイシンの皮下投与は、筋膜炎の明らかな肥厚と炎症細胞浸潤が確認された。

A. 研究目的

好酸球性筋膜炎の病態は全く不明である。その一因として、動物モデルがないことが挙げられる。本研究では、マウス筋膜炎モデルの作成を試みた。

B. 研究方法

C3H/HeJ マウス(6週齢、雌)(n=5)の背部を剃毛後、ブレオマイシン(500 µg/ml)を100µl筋膜炎の深さまで局所投与を週5回、3週間繰り返し、組織学的に検討した。

C. 研究結果

HE染色像を図1に示す。コントロールのPBS投与群では、筋膜炎の肥厚はみられないのに対し、ブレオマイシン投与群では、筋膜炎の肥厚に加え、単核球浸潤がみられた。好酸球浸潤はごくわずかにしかみられなかった。

D. 考察

今回は組織学的な検討しか施行していないが、マウスにブレオマイシン処理することにより

筋膜の肥厚と炎症細胞浸潤が惹起された。しかし好酸球浸潤はごくわずかしみられなかった。本モデルがヒトの好酸球性筋膜炎をどの程度反映しうるかは未定で、今後検討の検討課題である。

E. 結 論

マウス筋膜炎モデルとなりうる可能性を示した。

G. 研究発表

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

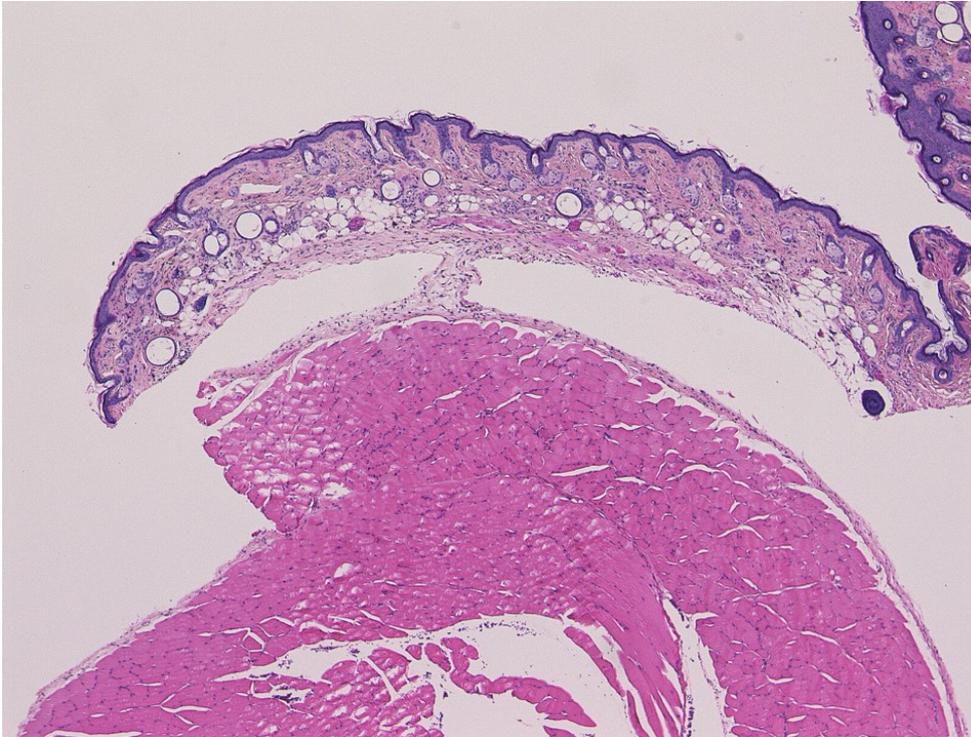
H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

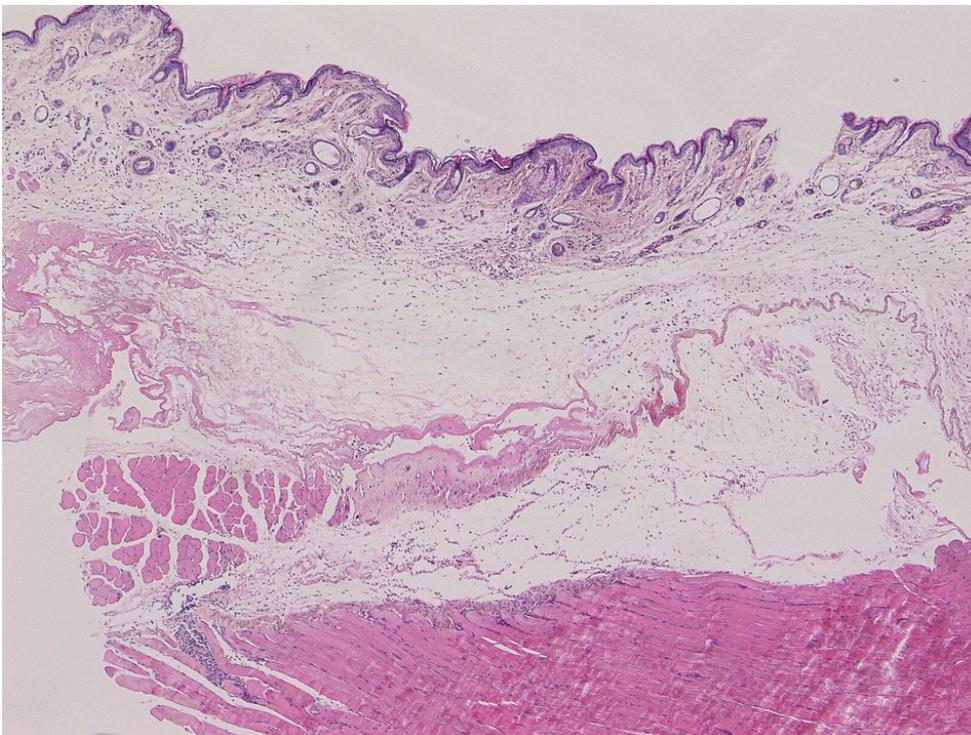
- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

図1 マウス病理組織H E 染色像

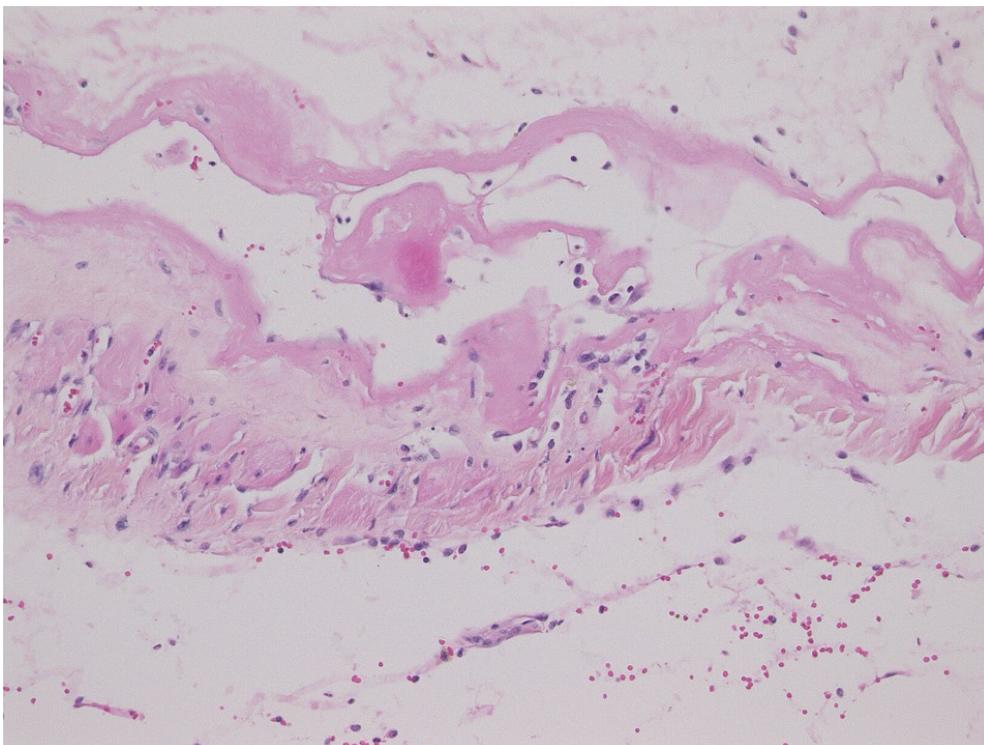
(a) PBS 投与群



(b) ブレオマイシン投与群



(c) 拡大像



好酸球性筋膜炎の診療ガイドラインの妥当性の検証

研究分担者 神人正寿 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者 浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者 石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者 竹原和彦 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者 藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者 牧野貴充 熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
研究分担者 山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者 佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 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、H26年度はclinical question (CQ)を設定し、H27年度は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った。H28年度はパブリックコメントの募集を行い、ガイドラインを完成させることができた。そしてH29年度はその妥当性の検証を行ったため報告する。

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。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これまで作成されていなかった。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した。

そして本年は、妥当性の検証のため、どの項目が診断に重要で、非合致例における満足しない項目は何か、などについて検討を行った。

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案として収集した。本分担任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。

次にそれぞれの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、[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た。

次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□印で示した。

最終的に関連学会などを通じてパブリックコメントを募集し、ガイドラインについて広

く意見を募った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

(1) CQ作成

本研究分担任者は好酸球性筋膜炎のCQ作成を担当した。各委員からあつまったCQ案をもとに、以下のようなCQを作成した。

[CQ1] 注意すべき合併症は何か？

[CQ2] 本症の発症誘因には何があるか？

[CQ3] 本症の診断にどのような臨床所見が有用か？

[CQ4] 本症の診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か？

[CQ5] 本症の診断や生検部位の検索・病勢の評価に画像検査は有用か？

[CQ6] 皮膚生検は診断のために有用か？

[CQ7] 末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は本症の診断に必須か？

[CQ8] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

[CQ9] 本症に副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？

[CQ10] 本症の寛解後に治療を中止することは可能か？

[CQ11] 本症に外用薬は有用か？

[CQ12] ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？

[CQ13] 光線療法は有用か？

[CQ14] 皮膚硬化にリハビリテーションは有用か？

[CQ15] 上記以外で有用な治療法はあるか？

[CQ16] 本症は自然寛解することがあるか？

(2) 推奨文・解説作成と推奨度の設定

次に、各 CQ において推奨文と解説文を作成し、さらに推奨度を設定した(添付資料参照)。

(3) 診療アルゴリズム作成

これらの CQ を統合したアルゴリズムを作成した(図 1)。

(4) パブリックコメントの募集

3 つのコメントを得たため、それぞれに対して以下のような対応を行った。

・CQ1:引用文献 4)-17)のほとんどが 1 例報告だが、これら全てを発症の因果関係ありとして、ガイドラインに載せてもよいものか。

→回答を以下のように行った

ご指摘の通り多くは1例報告であるため、因果関係については当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもとで解説文に記載しました。また、「可能性が指摘されている」「報告されている」「疑われている」など、慎重な表現にとどめています。

・CQ4:「MRI が施行できない場合には CT の使用も考慮される」とあるが、ガイドラインで CT の使用を認めることで、誤診につながらないのか。

→回答を以下のように行った

CTも診断に有用というエキスパートオピニオンがガイドライン作成委員より出されており、それにもとづく記述です。そのため、「エビデンスには乏しい」ことが明記されています。

・深く考察されたガイドラインだが、臨床写真を載せればさらにわかりやすくなると思う。皮膚症状として重要な「orange-peel-like appearance」や「groove sign」のカラー写真は、有用であると考えます。

→臨床写真を解説の中に追加した。

(5) 本ガイドラインの内容について関連学会・研究会において積極的に発表を行ったところ、「早期例で板状硬化を欠き、浮腫生効果が主体のケースはどう診断すべきか」との質問を受けた。

→回答を以下のように行った

日本の診断基準を作成する際には、欧米の診断基準はあまりに複雑であったため、より簡便なものをとというコンセプトがあった。そのため、診断に疑いのないような定型例を効率的に簡便に拾い上げるとすると「対称性の板状硬化」という表現にいたった。そうするとご指摘の通りたとえば早期の浮腫性硬化や左右非対称性の症例は厳密には含まれないという問題が出てくる。膠原病類縁疾患全般については、早期例や非典型例で厳密には診断基準を満たさなくても、実臨床においては総合的に本症と診断することは何ら問題ないと考えますが、今後そのような早期例の扱いについては研究班で討議する必要がある。

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える。

一方、本邦の診断基準の「四肢の対称性の板状硬化」については、欧米における診断基準の「Swelling, induration, and thickening of the skin and subcutaneous tissue that is symmetrical or non-symmetrical, diffuse (extremities, trunk and abdomen) or localized (extremities)」よりも簡便ではあるがより限定的となっており、この違いをどう扱うかについて今後研究班での討議が必要と考える。

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

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に比べ治療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)

図1 ; 重症度分類・診療アルゴリズム

重症度分類

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

*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

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

血管病変の診療アルゴリズム



【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	尹 浩信、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、牧野貴充、山本俊幸	全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン	強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会	全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン	金原出版	東京	2017	
2	石川 治	限局性強皮症	石川 治	「皮膚科カラーアトラス第6版」	中外医学社	東京	2018	112-3
3	石川 治	全身性強皮症	石川 治	「皮膚科カラーアトラス第7版」	中外医学社	東京	2019	114-6
4	茂木精一郎	好酸球性筋膜炎	石川 治	「皮膚科カラーアトラス第3版」	中外医学社	東京	2017	P133-134
5	茂木精一郎	腎性全身性線維症	石川 治	「皮膚科カラーアトラス第4版」	中外医学社	東京	2018	135
6	茂木精一郎	ヒトアジュバント病	石川 治	「皮膚科カラーアトラス第3版」	中外医学社	東京	2017	136
7	茂木精一郎	萎縮性硬化性苔癬	石川 治	「皮膚科カラーアトラス第4版」	中外医学社	東京	2017	151
8	茂木精一郎	Werner症候群	石川 治	「皮膚科カラーアトラス第5版」	中外医学社	東京	2017	154-155
9	Shah A and Kuwana M	Cancer in Systemic Sclerosis	Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allamore Y, and Kuwana M	In "Scleroderma -From Pathogenesis to Comprehensive	Springer	New York, USA	2017	525-532
10	Kuwana M and Medsger TA, Jr	The clinical aspects of autoantibodies	Second edition. Edited by Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allamore Y, and Kuwana M	In "Scleroderma -From Pathogenesis to Comprehensive Management"	Springer	New York, USA	2017	207-220
11	桑名正隆	強皮症の自然歴と早期診断	熊谷俊一	別冊・医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2017	53-58
12	桑名正隆	全身性強皮症.	矢崎義雄	内科学 第11版、	朝倉書店	東京	2017	1254-1258
13	後藤大輔	第1章 全身性強皮症、B重症度分類、4. 消化管	強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会	全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン	金原出版	東京	2017	11
14	後藤大輔	第1章 全身性強皮症、C診療ガイドライン、3 消化管、1. 消化管病変の診療アルゴリズム	強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会	全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン	金原出版	東京	2017	52
15	後藤大輔	第1章 全身性強皮症、C診療ガイドライン、3 消化管、2. Clinical Question	強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会	全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン	金原出版	東京	2017	53-66
16	長谷川 稔	皮膚潰瘍	富野康日己、高橋和久、長谷部直幸、渡辺純夫、藤元昭一、小松則夫、弘世貴久、瀧澤俊也、渥美達也	内科外来診断navi	中外医学社	東京	2017	322-323

17	波多野将	ヘパリン	池田隆徳	超実践的！抗凝固薬の使いかた	メディカ出版	大阪	2017	211-214
18	波多野将	膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症	小室一成、赤澤宏、波多野将、渡辺昌文	循環器疾患のロジック	南山堂	東京	2017	326-332
19	波多野将	リオシグアトによるCTEPH治療	福田恵一、巽浩一郎	sGC刺激薬リオシグアトによる肺高血圧症治療～基礎から実臨床まで～	メディカルレビュー社	大阪	2017	42-48
20	藤本 学	VII 膠原病および類似疾患 5 限局性強皮症	渡辺晋一、古川福実	皮膚疾患最新の治療 2017-2018	南江堂	東京	2017	88

【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	Ishibashi T, Jinnin M, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	Bullous dermatosis of the elderly leg: a new clinical entity?	Drug Discov Ther		in press	
2	Kanamori S, Kajihara I, Kanazawa-Yamada S, Otsuka-Maeda S, Ihn H.	Expression of aurora kinase A in dermatofibrosarcoma protuberans.	J Dermatol		in press	
3	Jinnin M, Yamamoto T, Asano Y, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H.	Guideline for diagnostic criteria, severity classification and treatment of eosinophilic fasciitis.	J Dermatol		in press	
4	Ikeda I, Igata T, Ihn H.	First aid for skin tears by mini patch grafting from the flap edge.	J Emerg Med		in press	
5	Yamamoto Y, Makino T, Kudo H, Ihn H, Fujiwara K, Shin M.	Immunocytochemistry for polyamines in rat hair follicle using two monoclonal antibodies specific for spermine and sperminidine and for putrescine.	Histochem Cell Biol		in press	
6	Sonoda-Shimada K, Kajihara I, Shimada S, Igata T, Jinnin M, Honda Y, Ihn H.	A case of pigmented lipofibromatosis in a 27-year-old woman.	J Dermatol		in press	
7	Noda-Yamashita T, Kajihara I, Kidou M, Ihn H.	Dyskeratosis congenital associated with congenital hypothyroidism.	J Dermatol		in press	
8	Inoue M, Miyashita A, Noguchi H, Hirose N, Nishimura K, Masuda M, Ihn H.	Human protothecosis in Japan: A belated case report with current status.	J Dermatol		in press	
9	Kajihara I, Yamada-Kanazawa S, Maeda-Otsuka S, Jinnin M, Akaike K, Ihn H.	Secukinumab-induced interstitial pneumonia in a patient with psoriasis vulgaris.	J Dermatol		in press	
10	Umezaki N, Ishimoto T, Koba I, Nakaya T, Mawatari M, Kuramoto K, Izumi D, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Inoue Y, Ihn H, Baba	Anorectal malignant melanoma with extensive intraepithelial extension: report of a case.	Int Canc Conf J		in press	
11	Ogata-Aoki H, Higashi-Kuwata N, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Hashiguchi Y, Hamada A, Kobayashi H, Ihn H, Okada S, Mitsuya H.	Raltegravir blocks the infectivity of red-fluorescent-protein (mCherry)-labeled HIV-1JR-FL in the setting of post-exposure prophylaxis in NOD/SCID/Jak3 ^{-/-} mice transplanted with human PBMCs.	Antiviral Res	149	78-88	2018
12	Aoi J, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.	Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of malignant melanoma using RREB1, MyB, Cep 6, and CCND1 probes in Japanese patients.	Dermatologica Sinica	35	213-214	2017

13	Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Ggas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Svhenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, LeBBc C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kin TM, de Prol V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascerto PA, Cinat G, Zarba J, Brown M, Carlino M, Cebon J, Haydon A, Hersey P, Hill A, McNeil C, Millward M, Laimer M, Richtig E, Bauriain JF, Beuselinck B, Kruse V, Neyns B, Claveau J, Miller W, Savage K, Arenberger P, Krajsova I, Kubala E, Vantuchova Y, Hernberg M, Skyttä T, Dreno B, Bafaloukos D, Liskay G, Donnellan P, Gullo G, McCaffrey J, Cognetti F, Guidoboni M, Queirolo P, Fujimoto M, Ihn H, Inozume T, Koga H, Ozawa K, Takenouchi T, Uchi H, Yoshikawa S, Lee DH, Lee J, Shin SJ, Hospers G, Koornstra R, Van Den Eertwegh	Ajuvant nivolumab versus ipillimumab in resected stage III or IV melanoma.	N Eng J Med	377	1824-35	2017
14	Abe M, Nishigori C, Torii H, Ihn H, Ito K, Nagaoka M, Isogawa N, Kawaguchi I, Tomochika Y, Kobayashi M, Tallman AM, Papp KA	Tofacitinib for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Japanese patients: Subgroup analyses from a randomized, placebo-controlled phase 3 trial.	J Dermatol	44	1228-37	2017
15	Ide M, Jinnin M, Tomizawa Y, Wang Z, Kajihara I, Fukushima S, Hashizume Y, Asano Y, Ihn H.	Transforming growth factor α inhibitor Repsox down-regulates collagen expression of scleroderma dermal fibroblasts and prevents bleomycin-induced mice skin fibrosis	Exp Dermatol	26	1139-43	2017
16	Nakashima S, Jinnin M, Kanemaru H, Kajihara I, Igata T, Okamoto S, Tazaki Y, Harada M, Masuguchi S, Fukushima S, Masuzawa M, Amoh Y, Masuzawa M, Ihn H	The role of miR-210, E2F3 and ephrin A3 in angiosarcoma cell proliferation.	Eur J Dermatol	27	464-471	2017
17	Ichihara A, Jinnin M, Ihn H.	Treatment of psoriasis with ustekinumab improved skin tightening in systemic sclerosis.	Clin Exp Rheumatol	106	208-210	2017
18	Egashira S, Jinnin M, Ajino M, Shimozone N, Okamoto S, Tasaki Y, Hirano A, Ide M, Kijihara I, Aoi J, Harada M, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H	Chronic sun exposure-related fusion oncogenes EGFR-PPARGC1A in cutaneous squamous cell carcinoma.	Sci Rep	7	12654	2017
19	Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Goto S, Hara H	RXRB is an MHC-encoded susceptibility gene associated with anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis.	J Invest Dermatol	137	1878-86	2017

20	Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Oyama B, Hashimoto T, Ihn H.	Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy.	Australas J Dermatol	58	e120-2	2017
21	Yamada-Kanazawa S, Kajihara I, Fukushima S, Jinnin M, Masuzawa M, Makuzawa M, Amoh Y, Hoshina D, Abe R, Ihn H.	Inhibition of heat shock protein 90 exerts antitumor effect in angiosarcoma: involvement of the vascular endothelial growth factor signaling pathway.	Br J Dermatol	177	456-469	2017
22	Izumiya Y, Jinnin M, Kimura Y, Wang Z, Onoue Y, Hanatani S, Araki S, Ihn H, Ogawa H.	Expression of Let-7 family microRNAs in skin correlates negatively with severity of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis.	Int J Cardiol Heart Vasc	8	98-102	2017
23	Nakamura Y, Kajihara I, Yamada-Kanazawa S, Maeda-Otsuka S, Johno T, Aoi J, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.	Intratumor dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA expression levels are decreased in extramammary Paget's disease.	Drug Discov Ther	11	152-5	2017
24	Higashi-Kuwata N, Ogata-Aoki H, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Kuwamura T, Ihn H, Kobayashi H, Okada S, Mitsuya H.	Early phase dynamics of traceable mCherry fluorescent protein-carrying HIV-1 infection in human peripheral blood mononuclear cells-transplanted NOD/SCID/Il2 ^{-/-} mice.	Antiviral Res	144	83-92	2017
25	Sawamura S, Jinnin M, Shimbara M, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	Serum levels of genomic DNA of $\alpha 1(I)$ collagen are elevated in scleroderma patients.	J Dermatol	44	927-931	2017
26	Sawamura S, Kajihara I, Jinnin M, Honda Y, Ihn H.	Cutaneous spindle cell adenolipoma on the nose: A rare variant of lipoma.	J Dermatol	44	e156-7	2017
27	Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Iizuka H, Uehara J, Ohtsuka F, Fujisawa Y, Tekenouchi T, Isei T, Iwatsuki K, Uchi H, Ihn H, Minami H, Tabara H.	Cytokine biomarkers to predict antitumor responses to nivolumab suggested in a phase 2 study for advanced melanoma.	Cancer Sci		1022-31	2017
28	Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Uehara J, Fujimoto M, Takenouchi T, Otsuka M, Uchi H, Ihn H, Minami H.	Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: a phase II study.	Cancer Sci	108	1223-30	2017
29	Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Ihn H.	Ungual aspergillosis successfully treated with topical efinaconazole.	J Dermatol	44	848-850	2017
30	Sato Y, Kajihara I, Yamada-Kanazawa S, Jinnin M, Ihn H.	S100A7 expression levels in coordination with IL-8 indicate the clinical response to infliximab for psoriasis patients.	J Dermatol	44	838-839	2017
31	Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Yaguchi T, Tashima H, Ihn H.	Multiple subcutaneous Candida abscesses on the palm and fingers in an immunocompetent patient.	J Dermatol	44	e174-7	2017
32	Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Tanaka M, Yaguchi T, Sonoda K, Ihn H.	Fungal melanonychia: Ungual phaeohyphomycosis caused by Botryosphaeria dothidea.	Acta Derm Venereol	97	765-6	2017
33	Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Japanese Scleroderma Genetic Consortium, Caramaschi P, Hunzelman N, Baron M, Hassouns P, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Torii T, Tsuchiya N, Takehara K, Sato S, Ihn H, Riccieri V, Melchers I, Valentini G, Cauvet A,	Trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association study identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis.	Ann Rheum Dis	76	1150-8	2017

34	Torii H, Nakano M, Yano T, Kadono K, Nakagawa H, Fujita Y, Horie K, Ito M, Iitani M, Ito K, Kaneko T, Akasaka T, Ohtsuki M, Yasuda M, Abe M, Tanida Y, Terui T, Arai S, Nakano T, Etoh T, Asano Y, Umezawa Y, Saeki H, Adachi M, Seishima M, Tokura Y, Morita A, Yamanaka K, Tani M, Tanimura H, Yamazaki F, Nishigori C, Kaneko S, Muto M, Nakamura M, Hino R, Nakayama	Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: Results of the SPREAD study.	J Dermatol	44	552-9	2017
35	Yamazaki N, Takenouchi N, Fujimoto M, Ihn H, Uchi H, Inozume T, Kiyohara Y, Uhara H, Nakagawa K, Furukawa H, Wada H, Noguchi K, Shimamoto T, Yokota K	Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041).	Cancer Chemother Pharmacol	79	651-60	2017
36	Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Yaguchi T, Sano A, Mitsui N, Watanabe S, Ihn H	Subcutaneous cystic phaeohyphomycosis due to <i>Pleurostomophora richardiae</i> .	J Dermatol	44	e62-3	2017
37	Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Cameron GS, Osuntokun OO, Akasaka T, Asano Y, Etoh T, Fujita Y, Hashimoto T, Higashiyama M, Igarashi A, Ihn H, Iwatsuki K, Kabashima K, Kawada A, Kawashima M, Nakamura K, Okubo Y, Okuyama R, Ozawa A, Sayama K, Seishima M, Shiohara T, Takahara M, Takahashi H, Takehara K, Tanase K, Tani M, Umezawa Y, watanabe H,	Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J).	J Dermatol	44	355-62	2017
38	Egashira S, Kajihara I, Kanemaru H, Uemura-Kiyohara M, Yamada-Kanazawa S, Nakahara S, Nagamoto E, Fukushima S, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H	Achieved good response of S-1 and docetaxel combination chemotherapy in two patients with metastatic extramammary Paget's disease.	J Dermatol	44	e103-4	2017
39	Maeda S, Kajihara I, Ogata A, John T, Jinnin M, Ihn H	Bromoderma in a pituitary adenoma patient treated with bromocriptine.	J Dermatol	44	e95-6	2017
40	Wang Z, Jinnin M, Harada M, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H	Diagnosis of nail psoriasis: evaluation of nail-derived microRNAs as potential novel biomarkers.	Eur J Dermatol	27	20-27	2017
41	Harada M, Jinnin M, Wang Z, Hirano A, Tomizawa Y, Kira T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H	The expression of miR-124 increases in aged skin to cause cell senescence and it decreases in squamous cell carcinoma.	Biosci Trends	10	454-9	2017
42	Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T,	A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid.	J Dermatol Sci	85	77-84	2017

43	Noguchi H, Hiruma M, Matsumoto T, Kano R, Ihn H.	Ungual hyalohyphomycosis caused by <i>Fusarium proliferatum</i> in an immunocompetent patient.	J Dermatol	44	88-90	2017
44	Nakayama W, Jinnin M, Tomizawa Y, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Makino K, Honda N, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	Dysregulated Interleukin-23 signalling contributes to the increased collagen production in scleroderma fibroblasts via balancing microRNA expression.	Rheumatology	56	145-55	2017
45	Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y, Ihn H, Tanaka S, Asano Y, Motegi S, Kuwana M, Endo H, Takehara K.	Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: prospective, multicenter, open-label study.	J Dermatol	44	#####	2017
46	Nakahara S, Fukushima S, Yamashita J, Kubo Y, Tokuzumi A, Miyashita A, Harada M, Nakamura K, Jinnin M, Ihn H.	AT-rich interaction domain-containing protein 3B is a new tumor marker for melanoma.	Acta Derm Venereol	96	112-114	2017
47	尹 浩信	全身性強皮症	診療ガイドラインUO-TO-DATE 2018 →2019		621-626	2018
48	尹 浩信	「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」研究班の取り組み	膠原	188	12-14	2018
49	尹 浩信	ベーチェット病	皮膚疾患最新の治療 2017-2018		94-95	2017
50	尹 浩信	生物学的製剤による乾癬治療	マルホ皮膚科セミナー	245	16-20	2017
51	尹 浩信	全身性強皮症	ガイドライン外来診療2017		468-471	2017
52	藤本 学、尹 浩信、佐藤伸一	膠原病診療のこれまでとこれから	皮膚アレルギーフロンティア	15	38-46	2017
53	尹 浩信	膠原病におけるエビデンスに基づく診療ガイドライン up to date 全身性強皮	炎症と免疫	25	423-7	2017
54	尹 浩信	好酸球性筋膜炎	臨床免疫・アレルギー科	68	310-3	2017
55	Taniguchi T, Asano Y, Fukasawa T, Yoshizaki A, Sato S	A critical contribution of the IL-6/STAT3 axis to vasculopathy associated with systemic sclerosis. (原著)	J Dermatol	44(8)	967-971	2017
56	Miyagawa T, Asano Y, de Mestier Y, Saigusa R, Taniguchi T, Yamashita T, Nakamura K, Hirabayashi M, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S.	Serum H-ficolin levels: clinical association with interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. (原著)	J Dermatol	44(10)	1168-1171	2017
57	Toyama T, Asano Y, Miyagawa T, Nakamura K, Hirabayashi M, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S.	The impact of transcriptional factor Fli1 deficiency on the regulation of angiogenesis. (原著)	Exp Dermatol	26(10)	912-918	2017
58	Taniguchi T, Asano Y, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Yoshizaki A, Sato S	Fli1 deficiency induces CXCL6 expression in dermal fibroblasts and endothelial cells, contributing to the development of fibrosis and vasculopathy in systemic sclerosis. (原著)	J Rheumatol	44(8)	1198-1205	2017
59	Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Hirabayashi M, Miura S, Yamashita T, Taniguchi T, Ichimura Y, Takahashi T, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya	Systemic sclerosis dermal fibroblasts suppress Th1 cytokine production via galectin-9 overproduction due to Fli1 deficiency. (原著)	J Invest Dermatol	137(9)	1850-1859	2017

60	Taniguchi T, Miyagawa T, Tamaki Z, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Yoshizaki A, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S, Asano Y	A possible implication of reduced levels of LIF, LIFR, and gp130 in vasculopathy related to systemic sclerosis. (原著)	Arch Dermatol Res	309(10)	833-842	2017
61	Fukasawa T, Yoshizaki A, Ebata S, Nakamura K, Saigusa R, Miura S, Yamashita T, Hirabayashi M, Ichimura Y, Taniguchi T, Asano Y, Shimizu H, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S	Contribution of Soluble Forms of Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 2 to Disease Severity and Progression in Systemic Sclerosis. (原著)	Arthritis Rheumatol	69(9)	1879-1890	2017
62	Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Nakamura K, Yamashita T, Miura S, Saigusa R, Ichimura Y, Takahashi T, Hirabayashi M, Taniguchi T, Akamata K, Asano Y	Unprecedented success of rituximab therapy for prednisolone- and immunosuppressant-resistant systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	Scand J Rheumatol	46(3)	247-252	2017
63	Takahashi T, Asano Y, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S	Serum LL-37 levels correlate with the efficacy of i.v. cyclophosphamide pulse for skin sclerosis and interstitial lung disease in systemic sclerosis	J Dermatol	44(4)	468-469	2017
64	Takahashi T, Asano Y, Sugawara K, Yamashita T, Nakamura K, Saigusa R, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Akamata K, Noda S, Yoshizaki A, Tsuruta D, Trojanowska M, Sato S	Epithelial Fli1 deficiency drives systemic autoimmunity and fibrosis: Possible roles in scleroderma. (原著)	J Exp Med	214(4)	1129-1151	2017
65	Yamashita T, Asano Y, Taniguchi T, Nakamura K, Saigusa R, Miura S, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S	Glycyrrhizin Ameliorates Fibrosis, Vasculopathy, and Inflammation in Animal Models of Systemic Sclerosis. (原著)	J Invest Dermatol	137(3)	631-640	2017
66	Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Yamashita T, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Taniguchi T, Yoshizaki A, Miyazaki M, Tamaki Z, Sato S	Plasma plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex levels may predict the effect of cyclophosphamide for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. (原著)	Mod Rheumatol	27(4)	618-622	2017
67	Takahashi T, Asano Y, Yamashita T, Nakamura K, Saigusa R, Miura S, Ichimura Y, Toyama T, Hirabayashi M, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S	A potential contribution of psoriasin to vascular and epithelial abnormalities and inflammation in systemic sclerosis. (原著)	J Eur Acad Dermatol Venereol	in press		
68	Hirabayashi M, Asano Y, Yamashita T, Miura S, Nakamura K, Taniguchi T, Saigusa R, Takahashi T, Ichimura Y, Miyagawa T, Yoshizaki A, Miyazaki M, Sugaya M, Sato S	A Possible Proinflammatory Role of Heparin-binding EGF-like Growth Factor in the Active Phase of Systemic Sclerosis. (原著)	J Dermatol	in press		
69	Saigusa R, Asano Y, Yamashita T, Takahashi T, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Sumida H, Tamaki Z, Miyazaki M, Yoshizaki A, Sato S, 浅野善英	Systemic sclerosis complicated with localized scleroderma-like lesions induced by Köbner phenomenon. (原著)	J Dermatol Sci	in press		
70	浅野善英	【膠原病はどこまでわかったか?】膠原病はどこまでわかったか?全身性強皮症の発症メカニズム	皮膚アレルギーフロンティア	15(1)	17-21	2017
71	浅野善英	【皮膚科治療薬処方ガイド-年齢・病態に応じた薬の使い方-】シクロホスファミド アザチオプリン	Derma	255	102-108	2017
72	浅野善英	【皮膚疾患に有効性を示す内服薬-その効果と注意点-】(Part2.)症例と薬理作用(case 2a) 全身性強皮症の手指潰瘍 ボセンタン	Visual Dermatology	16(9)	874-875	2017

73	浅野善英	【皮膚疾患に有効性を示す内服薬-その効果と注意点-】(Part2.)症例と薬理作用(case 2b) ボセンタンの薬理作用(解説/特集)	Visula Dermatology	16(9)	876	2017
74	創傷・熱傷ガイドライン委員会	日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン 4:膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	127(9)	2033-2075	2017
75	茂木精一郎	医師主導治験・臨床試験:適応拡大を目指して	臨床皮膚科	71	24	2017
76	茂木精一郎	「皮膚病変でみる内科疾患」腎臓病の皮膚病変 腎性全身性線維症	「日本医事新報」	4887	52-53	2017
77	茂木精一郎	膠原病の皮膚病変の治療トピックス	「皮膚アレルギーフロンティア」	15	27-30	2017
78	Motegi S, Uehara A, Yamada K, Sekiguchi A, Fujiwara C, Toki S, Date Y, Nakamura T, Ishikawa O.	Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. (原著)	Acta Derm Venereol.	97	843-50	2017
79	Motegi S, Sekiguchi A, Fujiwara C, Toki S, Ishikawa O.	Possible association of elevated serum collagen type IV level with skin sclerosis in systemic sclerosis. (原著)	J Dermatol.	44	167-72	2017
80	Motegi S, Sekiguchi A, Toki S, Amano H, Ishikawa O.	Progressive myelopathy in systemic sclerosis patient with cervical intraspinal calcinosis.	J Dermatol.	44	209-10	2017
81	Motegi S, Sekiguchi A, Saito S, Ishibuchi H, Kishi C, Yasuda M, Ishikawa O.	Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of	J Dermatol.	in press		
82	Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada K, Amano K, Harigai M, Kawaguchi Y, Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Ueki I, Tombei N, Motoya S	Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis	Arthritis Res Ther	19	117	2017
83	Ochiai M, Sato E, Tanaka E, Tochiwara M, Shimizu Y, Osawa H, Sidara K, Sugimoto N, Hoshi D, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H	Successful delivery in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis during pregnancy despite first-trimester acute exacerbation of interstitial lung disease	Mod Rheumatol	27	364-368	2017
84	Nishino A, Hanaoka M, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H	Technetium-99m albumin scintigraphy in protein-losing gastroenteropathy with systemic lupus erythematosus: Typical diagnostic pattern of radiotracer leakage and chronological improvement by treatment	J Clin Rheumatol	23	41-42	2017
85	川口鎮司	肺動脈性肺高血圧症	リウマチ科	58	1-6	2017
86	川口鎮司	膠原病性肺高血圧症の基礎研究、診断、診療の進歩	最新医学	72	1128-1134	2017
87	Yasuoka Y, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, and Kuwana M	Predictors for favorable responses to immunosuppressive treatment in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. (原著)	Circ. J	Epub ahead of print		
88	Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsuzino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K, and the Japan PH Registry (JAPHR)	Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. (原著)	Circ. J	Epub ahead of print		

89	Varga J, Trojanowska M, and Kuwana M	Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities	J. Scleroderma Relat. Disord	2	137-152	2017
90	Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Takahashi-Ueda M, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Riccieri V, Melchers J, Valentini G, Couwet A, Shirai Y, and Kuwana M	RXR β is an MHC-encoded susceptibility gene associated with anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis. (原著)	J. Invest. Dermatol	137	1878-1886	2017
91	Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Kuwana M, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiéry JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, and D'Alto F	Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. (原著)	Ann. Rheum. Dis	76	1219-1227	2017
92	Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cernic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelman N, Baron M, Atsumi T, Hassouns P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Riccieri V, Melchers J, Valentini G, Couwet A, Shirai Y, and Kuwana M	Trans-ethnic meta-analysis identifies <i>GSDMA</i> and <i>PRDM1</i> as susceptibility genes to systemic sclerosis. (原著)	Ann. Rheum. Dis	76	1150-1158	2017
93	Shirai Y, and Kuwana M	Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of pulmonary vasodilators	J. Scleroderma Relat. Disord	2	92-99	2017
94	Kuwana M	Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: utility in diagnosis and disease subsetting	J. Nippon Med	84	56-63	2017
95	Kuwana M	A to-do list at diagnosis of systemic sclerosis in case of positive anti-RNA polymerase III antibodies.	J. Rheumatol	44	550-552	2017
96	Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, Distler O, Foeldvari I, Kuwana M, Matucci-Cernic M, Mayes M, Medsger TA, Jr, Merkel PA, Pope JE, Seibold JR, Steen VD, Denton CP	Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis.	J. Scleroderma Relat. Dis	2	11-18.	2017
97	Takeuchi A, Matsushita T, Kaji K, Okamoto Y, Yasui M, Hirata K, Oishi N, Higashi A, Seishima M, Asano T, Fujimoto M, Kuwana M, Takehara K, and Hamaguchi Y.	Autoantibody to scaffold attachment factor B (SAFB): a novel connective tissue disease-related autoantibody associated with interstitial lung disease. (原著)	J. Autoimmun	76	101-107	2017

98	Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y, Ihn H, Tanaka S, Asano Y, Motegi S, Kuwana M, Endo H, and Takehara K	Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: prospective, multicenter, open-label study. (原著)	J. Dermatol	44	13-17	2017
99	Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H	RXR _B Is an MHC-Encoded Susceptibility Gene Associated with Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis.	J Invest Dermatol	9	1878-1886	2017
100	Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassoun P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Ricciari V, Melchiorri D, Valentini G, Cawston A	Transethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis.	Ann Rheum Dis	6	1150-1158	2017
101	Sawamura S, Jinnin M, Shimbara M, Nakamura K, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H	Serum levels of genomic DNA of $\alpha 1(I)$ collagen are elevated in scleroderma patients.	J Invest Dermatol.	137	1878-1886	2017
102	Ide M, Jinnin M, Tomizawa Y, Wang Z, Kajihara I, Fukushima S, Hashizume Y, Asano Y, Ihn H.	Transforming growth factor β -inhibitor Repsox downregulates collagen expression of scleroderma dermal fibroblasts and prevents bleomycin-induced mice skin fibrosis	Exp Dermatol.	26	1139-1143	2017
103	Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H	RXR _B Is an MHC-Encoded Susceptibility Gene Associated with Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis.	J Dermatol.	44	927-931	2017
104	Matsushita T, Date M, Kano M, Mizumaki K, Tennichi M, Kobayashi T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K	Blockade of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibits Murine Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease.(原著)	Am J Pathol.	187(4)	841-850	2017

105	Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassoun P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S3, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Ricciari V, Melchers I, Valentini G, Cauvet Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H	Transethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis.(原著)	Ann Rheum Dis.	76(6)	1150-1158	2017
106	安富素子、川崎亜希子、山田健太、鈴木孝二、宮川和彦、長谷川稔、大嶋勇成	RXRβ Is an MHC-Encoded Susceptibility Gene Associated with Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis.(原著)	J Invest Dermatol.	137(9)	1878-1886	2017
107	藤本 亨、浅井 純、浅野善英、石井貴之、岩田洋平、川上民裕、小寺雅也、安部正敏、天野正宏、池上隆太、爲政大幾、磯貝善蔵、伊藤孝明、井上雄二、入澤亮吉、大塚正樹、尾本陽一、加藤裕史、門野岳史、金子 栄、加納宏行、川口雅一、久木野竜一、幸野健、古賀文二、境 恵祐、櫻井英一、皿山泰子、新谷洋一、谷岡未樹、谷崎英昭、辻田 淳、土井直孝、中西健史、橋本 彰、長谷川稔、林 昌浩、廣崎邦紀、藤田英樹、藤原 浩、前川武雄、松尾光馬、間所直樹、茂木精一郎、八代浩、山崎 修、吉野雄一郎、レパヴェー・アンドレ、立花隆夫、尹	レイノー現象に対してシルデナフィールが有効であった混合結合組織病の小児例 (原著)	日本小児皮膚科学会雑誌	36(2)	27	2017
108	創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン4：膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン	日本皮膚科学会誌	127(9)	2033-2075	2017	
109	Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, Nakayama T, Anzai T, Hashimoto A, Inoue T, Kajinami K, Kihara Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Murohara T, Okazaki O, Sakai S, Satoh T, Takeda Y, Takeishi Y, Taniguchi M, Watanabe H, Yamamoto T, Yamauchi-Takahara	Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension.(原著)	Circ J	81	1360-1367	2017
110	Hara H, Takeda N, Morita H, Hatano M, Amiya E, Maki H, Minatsuki S, Taki M, Shiraiishi Y, Fujiwara T, Maemura S, Komuro I	Three novel BMP2 mutations associated with advanced pulmonary arterial hypertension.(原著)	Hum Genome Var	4	17010	2017

111	Kiriyama H, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, Saito A, Shiraishi Y, Minatsuki S, Sato T, Murakami H, Uehara M, Manaka K, Makita N, Watanabe	Rapid Improvement of thyroid storm-related hemodynamic collapse by aggressive anti-thyroid therapy including steroid pulse: A case report.(原著)	Medicine	96	e7053	2017
112	Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K	Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension.(原著)	Circ J	82	275-282	2017
113	Kimura M, Nawata K, Kinoshita O, Yamauchi H, Hoshino Y, Hatano M, Amiya E, Kashiwa K, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ono M	Readmissions after continuous flow left ventricular assist device implantation.(原著)	J Artif Organs	20	311-317	2017
114	Kato NP, Okada I, Kagami Y, Endo M, Hatano M, Ono M, Jaarsma T, Kinugawa K. Kato NP, Okada I, Kagami Y, Endo M, Hatano M, Ono M,	Quality of life of family caregivers of patients with a left ventricular assist device in Japan.(原著)	J Cardiol	71	81-87	2017
115	Minatsuki S, Hatano M, Maki H, Ando J, Komuro I.	The Structure of a Chronic Total Occlusion and Its Safe Treatment in a Patient with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.(原著)	Int Heart J	58	824-827	2017
116	Numata G, Amiya E, Kojima T, Fujiu K, Hatano M, Watanabe M, Komuro I.	Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Ebstein's Anomaly.(原著)	Int Heart J	58	816-819	2017
117	Adachi Y, Kinoshita O, Hatano M, Shintani Y, Naito N, Kimura M, Nawata K, Nitta D, Maki H, Ueda K, Amiya E, Takimoto E, Komuro I, Ono M	Successful bridge to recovery in fulminant myocarditis using a biventricular assist device: a case report.(原著)	J Med Case Rep	11	295	2017
118	Numata G, Koderu S, Kiriyama H, Nakayama A, Amiya E, Kiyosue A, Hatano M, Takimoto E, Watanabe M, Komuro I	Usefulness of central venous saturation as a predictor of thiamine deficiency in critically ill patients: a case report.(原著)	J Intensive Care	5	61	2017
119	Saito A, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, Minatsuki S, Watanabe M, Komuro I.	Newly developed atrial fibrillation progresses to a more severe INTERMACS score in a patient with advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy.(原著)	Clin Case Rep	5	2028-2033	2017
120	波多野将	少し動いただけで息切れがひどいんです	内科	Vol.119 No.4	626-631	2017
121	波多野将	心疾患患者における輸液処方の組み立て方	内科	Vol.120 No.1	61-64	2017
122	波多野将	自己心機能の回復による補助人工心臓からの離脱	医学のあゆみ	Vol.262 No.1	27-30	2017
123	波多野将	左心疾患による肺高血圧症の診断・治療	最新医学	第72巻 8号	78-84	2017
124	波多野将	肺高血圧症	月間Mebio	Vol.34 No.8	38-43	2017
125	波多野将	良くなったら薬をやめることはできるの？	循環器ジャーナル	第66巻 第1号	150-158	2017
126	Okuyama N, Asano Y, Hamaguchi Y, Jinnin M, Motegi S, Koizumi H, Hasegawa M, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Yamamoto T, Fujimoto M, Ihn H	Impact of a new simplified disability scoring system for adult patients with localized scleroderma.	J Dermatol.	Accepted		

127	Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassoun P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Ricciari V, Melchers J, Valentini G, Couvret A	Transethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis.	Ann Rheum Dis.	76	1150-1158	2017
128	Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Gregersen P, Liao K, Ihn H	RXRB Is an MHC-Encoded Susceptibility Gene Associated with Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis.	J Invest Dermatol.	137	1878-1886	2017
129	Ogawa T, Okiyama N, Koguchi-Yoshioka H, Fujimoto M.	Taxane-induced scleroderma-like skin changes resulting in gangrene: A case report.	J Dermatol.	44	e54-e55	2017
130	牧野貴充	【診断基準を満たさないとき、どうする?】 総論 診断基準の最近の傾向(解説/特集)	Visual Dermatology	16	628-636	2017
131	Someya F, Nakagawa T, Mugii N	Characteristics for Quality of Life during the Clinical Course of Interstitial Lung Disease	Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine	7		2017
132	Mugii N, Hamaguchi Y, Maddali-Bongi S	Clinical significance and usefulness of rehabilitation for systemic sclerosis	Journal of Scleroderma and Related Disorders			2018
133	麦井直樹, 澤田幸恵, 染矢富士子, 松下貴史, 濱口儒人, 竹原和彦	全身性強皮症患者の調理動作の活動制限	作業療法ジャーナル	51	1317-1322	2017