

# 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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 尹 浩信

令和2年（2020年）3月

# 【 目 次 】

## 班員名簿

### I. 総括研究年度終了報告書

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

### II. 分担研究年度終了報告書

1. 2016 年厚生労働省研究班作成の全身性強皮症診断基準の感度と特異度の評価……………19

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、石川 治、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、高木香恵、栃本明子、樋口智明

研究代表者 尹 浩信

2. 全身性強皮症における抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性例の解析……………27

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、石川 治、川口鎮司、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、白井悠一郎

研究代表者 尹 浩信

3. 全身性強皮症とその他の膠原病疾患における抗 ARS 抗体陽性例の検討……………33

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、石川 治、川口鎮司、桑名正隆、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

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の診断基準を

満たさない症例についての検討……………38

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)  
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、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、濱口儒人  
研究代表者 尹 浩信

#### 5. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性患者における

##### 全身性強皮症の診断に関する検討・・・・・・・・・・・・・・・・46

研究分担者 藤本 学(大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学)  
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、竹原和彦、  
長谷川稔、波多野将、牧野貴充、山本俊幸  
協力者 佐藤伸一、沖山奈緒子、壽 順久、外村香子  
研究代表者 尹 浩信

#### 6. 当科における、抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症の検討・・・・・・・・・・・・・・・・50

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、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  
協力者 佐藤伸一  
研究代表者 尹 浩信

#### 7. 全身性強皮症に関する臓器別重症度調査の集計・・・・・・・・・・・・・・・・53

研究分担者 牧野貴充(熊本大学病院皮膚科・形成再建科 )  
研究分担者 浅野善英、石川 治、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、  
長谷川稔、波多野将、藤本 学、山本俊幸  
協力者 佐藤伸一、牧野雄成、澤村創一郎、宮村智裕、石松翔子  
研究代表者 尹 浩信

#### 8. 全身性強皮症患者における心臓病変重症度分類の有用性の検討・・・・・・・・・・・・・・・・65

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、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、藤本 学、牧野貴充、山本俊幸  
協力者 佐藤伸一、ムンフトールプレブスレン、牧 尚孝、小室一成  
研究代表者 尹 浩信

<b>9. 本邦における全身性強皮症早期例の臨床症状と検査データの推移</b>	
<b>-多施設前向き研究-</b> .....	72
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
研究協力者	田中住明
協力者	佐藤伸一、宇都宮慧、尾山徳孝、遠藤平仁、小川文秀
研究代表者	尹 浩信
<b>10. 全身性強皮症の手指に対するリハビリテーションの短期、長期効果の検証</b> .....	80
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、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
協力者	佐藤伸一、濱口儒人、松下貴史
研究代表者	尹 浩信
<b>11. 「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」に関する全国アンケート調査</b> .....	86
研究分担者	浅野善英(東京大学医学部附属病院皮膚科)
研究分担者	石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、牧野貴充、山本俊幸
協力者	佐藤伸一
研究代表者	尹 浩信
<b>12. 好酸球性筋膜炎の診療ガイドラインの妥当性の検証</b> .....	95
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
<b>13. 硬化性萎縮性苔癬のアンケート調査結果について</b> .....	112
研究分担者	石川 治(群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学)
研究分担者	浅野善英、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、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
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	117



強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成に関する研究  
班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
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講座	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
	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授
	岡 晃	東海大学総合医学研究所	講師
	川口 鎮司	東京女子医科大学膠原病リウマチ科	臨床教授
	熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学	教授
	桑名 正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野	教授
	後藤 大輔	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)	准教授
	神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学講座	教授
	竹原 和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学	教授
	長谷川 稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学	教授
	波多野 将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座	特任准教授
	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	教授
	牧野 貴充	熊本大学病院皮膚科・形成再建科	講師
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	沖山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科	講師
	小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院皮膚科	部長
	神田友梨恵	産業医科大学医学部第1内科学講座	大学院生
	田中 住明	北里大学医学部膠原病・感染内科学	診療准教授
	土屋 尚之	筑波大学医学医療系生命医科学域分子遺伝疫学	教授
	寺尾知可史	理化学研究所統合生命医科学研究センター統計解析研究チーム	上級研究員
	波部 幸司	三重大学医学部附属病院皮膚科	准教授
	麦井 直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部	作業療法士
	森田 明理	名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学	教授
	築場 広一	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座	准教授
	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学	講師

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) 総括研究年度終了報告書

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講座 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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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、

今年度は昨年度に引き続き全身性強皮症診断基準の妥当性に関する検討、全身性強皮症の各臓器毎に重症度分類の妥当性・有用性に関する検討を行った。また、全身性強皮症のアンケート調査を行い、症例数、診断基準、重症度分類に関する検証を行った。さらに限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬のアンケート調査の結果をもとに診断基準、重症度分類に関する検証を行った。

(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。我々が2016年に策定した全身性強皮症診断基準を満たさなかった症例について、どの項目を満たさなかったか検討し、評価した。また、我々が策定した診断基準によって全身性強皮症と診断された患者および全身性強皮症以外の膠原病患者のうち抗ARS抗体陽性の患者について検出し、その病態の検討を行った。また、各班員の所属する機関を中心に症例を集積し、皮膚硬化や肺機能を含む臨床症状の発症頻度や経時的変化を解析するとともに、早期重症例患者については1年毎の追跡調査を行った。全身性強皮症に対する手指のリハビリテーションの短期および長期的効果を検討した。さらに、全身性強皮症の診療を行っている

と考えられる拠点施設に対し全国アンケート調査を実施し、症例数を調査するとともに診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの認知度を検証した。

限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の症例数、診断基準、重症度分類は、昨年度実施した各疾患毎の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関するアンケート調査に対する各施設からの回答に基づき各疾患の実態を把握するとともに予後やQOLの改善を目的として分析を行った。さらに各疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインが役に立ったという評価をしなかった施設に対し追加アンケートを実施した。

## D. 考案

我々が2016年に策定した全身性強皮症診断基準ではEULAR/ACR新分類基準に含まれる項目のうち爪郭部の毛細血管異常が小基準として加わった。これにより診断制度の向上が期待されたが、小基準のいずれかあるいは複数の項目を満たしているにも関わらず手指の皮膚硬化がない早期例が除外され、病変が進行する症例があることが明らかとなった。この点は今後の診断基準の改訂において検討すべき事項である。

抗ARS抗体陽性の患者について全身性強皮症の発症頻度や臨床的特徴を評価することができた。

日本人の全身性強皮症重症例の前向き検討においては、皮膚硬化や間質性肺疾患に対する治療として大半の場合にステロイド、

免疫抑制剤が使用され、病勢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。日本人強皮症患者の皮膚硬化、間質性肺炎、血管病変に関して経時的に臨床経過や治療反応性を評価することができた。

全身性強皮症患者における手指機能の短期経過および長期経過の検討により線維化病変と血管病変の両者の病変が手指 ROM 低下に関連することが示唆され、長期の手指 ROM 維持、改善のリハビリテーションは QOL 維持、改善につながる重要な役割があることが改めて示された。

全身性強皮症のアンケート調査を行い、症例数を調査し、診断基準の感度および臓器毎の重症度の調査を実施した。重症度分類 2 (moderate) 以上と診断された症例の割合で皮膚硬化が最も多かった。

限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬のアンケート追加調査については、各疾患に共通して重症度を客観的に評価する指標の開発、治療薬の量や典型的な画像所見の提示を求める意見があった。今後本研究班でエキスパートオピニオンを集約・反映することでより実践的なガイドラインにすることが急務である。また限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬は症例数が少なく、認知度が低いことから更なる啓蒙が必要である。

## E. 結論

我々が 2016 年に策定した全身性強皮症の診断基準について早期例・軽症例について

は症例数が少なく未だ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検証を継続し、早期例・軽症例の感度・特異度を高める必要がある。

全身性強皮症と診断された患者のうち少数ではあるものの抗 ARS 抗体陽性例が存在することがわかった。症例数が少ないため、症例数の集積を待って検証を行う必要がある。

全身性強皮症患者に対する長期の手指 ROM 維持、改善のリハビリテーションは QOL 維持、改善につながると考えられる。

全身性強皮症の重症度分類で 2 (moderate) 以上の頻度が高かった皮膚硬化、上部消化管病変、肺病変は認定基準に含まれているが、血管病変は認定基準に含まれておらず、今後の助成の認定基準の課題と考えられた。また、同様に認定基準に含まれていない全身一般や関節についても、より正確な評価が必要と思われた。

限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬のアンケート調査を通じて診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの次の改訂点が示唆されたことから同様のアンケート調査を今後も実施していく必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kanemaru H, Ihn H. Successful

- treatment of occult pancreatic melanoma using BRAF/MEK inhibitors. *J Dermatol.* in press
2. Urata K, Kajihara I, Miyauchi H, Mijiddorj T, Otsuka-Maeda S, Sakamoto R, Sawamura S, Kanemaru H, Kanazawa-Yamada S, Makino K, Aoi J, Makino T, Fukushima S, Komohara Y, Ihn H. The Warburg effect and tumor immune microenvironment in extramammary Paget's disease: overexpression of LDHA correlates with immune resistance. *J Eur Acad Dermatol.* in press
  3. Kawano Y, Egawa K, Egawa G, Noguchi H, Ihn H. Spontaneous regression of genital warts at untreated sites following electrocoagulation treatment for the lesions at the other sites. *J Dermatol.* in press
  4. Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, Kimura U, Kano R, Yaguchi T, Fukushima S, Ihn H. Tinea unguium caused by terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum* successfully treated with fosravuconazole. *J Dermatol.* in press
  5. Miyashita K, Matsuo A, Johno M, Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, Kimura U, Kano R, Yaguchi T, Ihn H. Subcutaneous cystic phaeohyphomycosis caused by *Exophiala jeanselmei*. *J Dermatol.* in press
  6. Sueta D, Tabata N, Ikeda S, Saito Y, Ozaki K, Sakata K, Matsumura T, Yamamoto-Ibusyku M, Murakami Y, Jodai T, Fukushima S, Yoshida N, Kamba T, Araki E, Iwase H, Fujii K, Ihn H, Kobayashi Y, Minamino T, Yamagishi M, Maemura K, baba H, Matsui K, Tsujita K. Differential predictive factors in patients with or without cancer history. Experience from multi-center surveillance. *Medicine.* in press
  7. Kimura T, Akamatsu Y, Kajihara T, Fukushima S, Ihn H. A case of metastatic extramammary Paget's disease treated with trastuzumab-biosimilar monotherapy after S-1 and docetaxal combination chemotherapy. *J Dermatol.* in press
  8. Kawabata K, Makino T, Makino K, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H. IL-16 expression is increased in the skin and sera of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* in press
  9. Sawamura S, Kajihara I, Ihn H. A case of scleroderma associated with interstitial neutrophilic granulomatous reaction. *Austra J Dermatol.* in press
  10. Sakai K, Fukushima S, Mizuhashi S, Jinnin M, Makino T, Inoue Y, Ihn H. The effect of topical immunotherapy with squaric acid dibutylester (SADBE) for alopecia areata in Japanese patients. *Allergol Int.* in press
  11. Okamura K, Fukushima S, Yamashita J, Abe Y, Hayashi M, Hozumi Y, Ihn H, Suzuki T. Natural course of epidermolysis bullaosa simplex with mottled pigmentation in a Japanese family with p.P25L mutation in KRT5. *J Dermatol.* in press

12. Kanemaru H, Honda N, Kubo Y, Nishihara H, Onuma T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Case of cutaneous myoepithelioma managed with surgical resection without recurrence for 4 years. *J Dermatol*.in press
13. 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
14. Miyamura T, Egashira S, Yoshino Y, Sawatari M, Nishihara T, Ihn H. Papulonecrotic tuberculid after Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination with lung infiltration that mimics disseminated BCG infection. *J Dermatol*.in press
15. Miyashita A, Fukushima S, Tsukamoto H, Itai H, Miyamoto H, Nakahara S, Kubo Y, Kimura T, Kuriyama H, Ihn H. Nivolumab-induced colitis in a patient with malignant melanoma: A case report and immunological analysis. *J Dermatol*.46: e339-e341,2019
16. Fujisawa Y, Yoshikawa S, Minagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, Noma N, Nakamura Y, Asai J, Kato J, Fujiwara S, Fukushima S, Uehara J, Hoashi T, Kaji T, Fujimura T, Namikawa K, Yoshioka M, Murao N, Ogata D, Matsuyama K, Hatta N, Shibayama Y, Fujiyama T, Ishikawa M, Yamada D, Kishi A, Nakamura Y, Shimiauchi T, Fujii K, Fujimoto M, Ihn H, Katoh N. Clinical and histopathological characteristics and survival analysis of 4594 Japanese patients with melanoma. *Cancer Med*.8:2146-56,2019
17. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Uehara J, Fujisawa Y, Takenouchi T, Otsuka M, Uchi H, Ihn H, Hatsumichi M, Minami H. Long-term follow up of nivolumab in previously untreated Japanese patients with advanced or recurrent malignant melanoma. *Cancer Sci*.110:1995-2003,2019
18. Nakashima S, Jinnin M, Ide M, Kajihara I, Igata T, Harada M, Masuguchi S, Fukushima S, Masuzawa M, Masuzawa M, Amoh Y, Ihn H. A potential significance of circ 0024169 down regulation in angiosarcoma tissue. *BioScience Trends*.8:129-133,2019
19. Ihn H, Eosinophilic faciiitis: from pathophysiology to treatment. *Allergol Int*.68:437-9,2019
20. Tsuchiya N, Zhang R, Iwama T, Ueda N, Liu T, Tatsumi M, Sasaki Y, Shimoda R, Osako Y, Sawada Y, Kubo Y, Miyashita A, Fukushima S, Cheng Z, Nakai R, Takubo K, Okada S, Kaneko S, Ihn H, Kaisho T, Nishimura Y, Senju S, Endo I, Nakatsura T, Uemura Y. Type I interferon delivery by iPSC-derived myeloid cells elicits antitumor immunity via XCR1+ dendritic cells. *Cell Rep*.29:162-75,2019

21. Mijiddorj T, Kajihara I, Tasaki Y, Otsuka-Maeda S, Sakamoto R, Sawamura S, Yamada-Kanazawa S, Egashira S, Inoue K, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Morinaga J, Ikeda T, Ihn H. Serum cell-free DNA levels are a useful marker for extramammary Paget disease. *Br J Dermatol.*505-11,2019
22. Noguchi H, Matsumoto T, Kumura U, Hiruma M, Kano R, Yaguchi T, Fukushima S, Ihn H. Fungal melanonychia caused by *Candida parapsilosis* successfully treated with oral fosravuconazole. *J Dermatol.*46:911-3,2019
23. Kuriyama H, Kajihara I, Kanemaru H, Nishimura Y, Igata T, Masuguchi S, Imaoka Y, Makino K, Ihn H. Brain abscess in an angiosarcoma patient during a disease-free interval. *Drug Discov Ther.*13:175-6,2019
24. Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, Kimura U, Yaguchi T, Hirose M, Fukushima S, Ihn H. Interdigital hyalohyphomycosis caused by members of the *Fusarium solani* species complex. *Acta Derm Venereol.*99:835-6,2019
25. Fujisawa Y, Yoshikawa S, Miyagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, Noma N, Nakamura Y, Asai J, Kato J, Fujiwara S, Fukushima S, Uehara J, Hoashi T, Kaji T, Fujimura T, Namikawa K, Yoshioka M, Murata N, Ogata D, Matsuyama K, Hatta N, Shinbayama Y, Fujiyama T, Ishikawa M, Yamada D, Kishi A, Nakamura Y, Shimauchi T, Fujii K, Fujimoto M, Ihn H, Katoh N. Classification of 3097 patients from the Japanese melanoma study database using the American Joint committee on cancer eighth edition cancer staging system. *J Dermatol Sci.*94:284-9,2019
26. Morita A, Okuyama R, Katoh N, Tateishi C, Masuda K, Komori T, Ogawa E, Makino T, Nishida E, Nishimoto S, Muramoto K, Tsuruta D, Ihn H. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with psoriatic arthritis and inadequate response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a prospective, observational study. *Modern Rheumatol.*5:1-11.2019
27. Maeda-Otsuka S, Kajihara I, Tasaki Y, Yamada-Kanazawa S, Sakamoto R, Sawamura S, Masuzawa M, Amoh Y, Hoshina D, Abe R, Komohara Y, Ihn H. Hypoxia accelerates the progression of angiosarcoma through the regulation of angiosarcoma cells and tumor microenvironment. *J Dermatol Sci.*99:123-32,2019
28. Urata K, Kajihara I, Myangat TM, Tasaki Y, Otsuka-Maeda S, Sawamura S, Kanazawa-Yamada S, Sakamoto R, Makino K, Aoi J, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Overexpression of cyclin-dependent kinase

- 4 protein in extramammary Paget's disease. J Dermatol.45:444-8,2019
29. Yamada-Kanazawa S, Kajihara I, Kobayashi A, Watanabe C, Ihn H. Infliximab improved the refractory cutaneous involvement in a patient with dermatomyositis. Dermatol Ther.12:e12859,2019
30. Yamada-Kanazawa S, Tasaki Y, Kajihara I, Sakamo R, Maeda-Otsuka S, Ihn H. The expression of EpCAM in extramammary Paget's disease. Intractable Rare Dis Res.8:20-3,2019
31. Kubo Y, Fukushima S, Inamori Y, Tsuruta M, Egashira S, Yamada-Kanazawa S, Nakahara S, Tokuzumi A, Miyashita A, Aoi J, Kajihara I, Tomita Y, Wakamatsu K, Jinnin M, Ihn H. Serum concentrations of HGF are correlated with response to anti-PD-1 antibody therapy in patients with metastatic melanoma. J Dermatol Sci.96:33-40,2019
32. Egashira S, Jinnin M, Makino K, Ajino M, Shimozono N, Okamoto S, Tasaki Y, Hirano A, Ide M, Kijihara I, Aoi J, Harada M, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Recurrent fusion gene, ADCK4-NUMBL in cutaneous squamous cell carcinoma mediates cell proliferation. J Invest Dermatol.139:954-7,2019
33. Aoi J, Kajihara I, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Simple and effective modification of axial frontonasal flap to prevent flap distortion. J Dermatol.46:e46-7,2019
34. 尹 浩信。真皮から考えた、皮膚老化の機序について、Aesthetic Dermatology,29:39-42,2019
35. 尹 浩信。全身性強皮症、指定難病ペディア 2019,s134-5,2019
36. 尹 浩信。第 37 回日本美容皮膚科学会総会・学術大会開催にあたって、Bella Pella,4:120-1,2019
37. 尹 浩信。第 69 回日本皮膚科学会西部支部学術大会より 大会を終えて、マルホ皮膚科セミナー,257:14-16,2019
- 2、学会発表
1. 梶原一亨、神人正寿、牧野雄成、牧野貴充、尹 浩信。「全身性強皮症における cobble stone appearance の意義」2019.4.15-17 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会（京都）
2. 牧野雄成、尹 浩信。「全身性強皮症の線維化病態の対して platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)阻害剤が与える影響の検討」2019.4.15-17 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会（京都）
3. 宇都宮 慧、長谷川 稔、浅野善英、石川 治、遠藤平仁、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多施設前向き研究」2019.4.15-17 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会（京都）



4. 尹 浩信。「強皮症調査研究班の研究活動について」2019.4.15-17 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会（京都）
5. 増田未散、岩本憲子、野口あかね、得能香菜子、中原智史、尹 浩信。「気付かれにくい褥瘡発生リスクの検討」2019.5.11 第 16 回日本褥瘡学会九州・沖縄地方会（小倉）
6. 藤澤康弘、船越 建、浅井 純、島内隆寿、藤井一恭、加藤則人、尹 浩信。「皮膚科受診した進行期非メラノーマ皮膚がんの全国調査」2019.5.24-25 第 35 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（神戸）
7. 藤澤康弘、浅井 純、島内隆寿、藤井一恭、加藤則人、尹 浩信。「日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計委員会で集計した本邦における悪性黒色腫 4594 例の解析」2019.5.24-25 第 35 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（神戸）
8. 金丸 央、佐藤 荘、福島 聡、尹 浩信、審良静男。「腫瘍免疫における転写因子 BATF2 の IL-12p40 発現促進の機序について」2019.5.24-25 第 35 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（神戸）
9. 田中憲一郎、梶原一亨、山下智香、青井淳、伊方敏勝、尹 浩信。「鼠径部に生じた Merkel 細胞癌の 1 例」2019.5.24-25 第 35 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（神戸）
10. 梶原一亨、浦田和美、田中憲一郎、井上久仁子、尹 浩信。「根治術 10 年後に再発を認め、各種化学療法を施行した乳房外 Paget 病の 1 例」2019.5.24-25 第 35 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（神戸）
11. 藤井一恭、島内隆寿、浅井 純、藤澤康弘、尹 浩信、加藤則人。「皮膚リンパ腫 全国症例数調査の結果」2019.5.24-25 第 35 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（神戸）
12. 藤澤康弘、浅井 純、島内隆寿、藤井一恭、加藤則人、尹 浩信。「悪性黒色腫調査結果（2018 年報告）」2019.5.24-25 第 35 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（神戸）
13. 牧野雄成、Maria Trojanowska、尹 浩信。「全身性強皮症の皮膚硬化モデルマウスにおける抗 CTGF 抗体の効果の検討」2019. 5. 31-6. 1 第 51 回日本結合組織学会学術大会（東京）
14. Yamazaki N, Yokota K, Uhara H, Fujisawa Y, Takenouchi T, Kiyohara Y, Uchi H, Saruta H, Ihn H, Inozume T, Watanabe D, Takahashi A, Fukushima S, Tanaka M, Isei T. Final results from phase II of combination (combo) with canerpaturey (C-REV, formerly HF10), an Oncolytic Viral Immunotherapy, and Ipilimumab in patients with unresectable or metastatic melanoma after anti-PD-1 therapy.2019.5.31-6.4 55 th ASCO 2019 (Chicago)
15. 徳澄亜紀、市原麻子、牧野公治、工藤昌一郎、坂本理恵子、田村 博、尹 浩信。「プロプラノール内服により症状寛解

- に 至 っ た Kaposiform hemangioendothelioma の 1 例」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
16. 藤澤康弘、浅井 純、島内隆寿、藤井一恭、加藤則人、尹 浩信。「AJCC 新病気分類第 8 版による日本人悪性黒色腫 3097 症例の分類」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  17. 池田 勇、尹 浩信。「照明装置の演色性についての考察」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  18. 澤村創一郎、新森大祐、徳澄亜紀、青井淳、福島 聡、尹 浩信。「関節リウマチ治療中に発症した多中心性細網組織球症の 1 例」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  19. 渡邊千夏、本多教稔、中山若菜、牧野貴充、尹 浩信。「採皮部に生じた癬痕癌の 1 例」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  20. 福岡聖菜、梶原一亨、谷川広紀、尹 浩信。「下腿に生じた clear cell acanthoma の 1 例」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  21. 丸田志野、伊方敏勝、岡本 健、尹 浩信。「糖尿病性潰瘍に人工血管腸管内穿破を合併した 1 例」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  22. 野口博光、松本忠彦、比留間政太郎、加納 壘、福島 聡、尹 浩信。「ホスラブコナゾールで治療した *Candida parapsilosis* による真菌性黒色爪」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  23. 宮下加奈子、工藤恵理奈、松尾敦子、城野昌義、野口博光、松本忠彦、比留間政太郎、尹 浩信。「ポリコナゾールで治療した *Exophiala jeanselmei* による黒色菌糸症」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  24. 中島聡子、宮下 梓、木村俊寛、岡本真一郎、尹 浩信。「ステロイド投与中にアスペルギルスと結核菌による日和見感染症を合併した 1 例」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  25. 金丸 央、佐藤 荘、福島 聡、尹 浩信、審良静男。「皮膚科疾患における転写因子 BATF ファミリーの意義とその応用」2019.6.6-9 第 118 回日本皮膚科学会総会（名古屋）
  26. 梶原一亨、尹 浩信。「乳房外パジェット病における血清 cell free DNA 濃度についての検討」2019.6.12-14 日本がん分子標的治療学会学術集会（大阪）
  27. 本多教稔、福島 聡、尹 浩信。「ステロイドパルス療法で改善した減汗性コリン性蕁麻疹の 1 例」2019.6.14-16 第 68 回日本アレルギー学会学術大会（東京）
  28. 福島 聡、本多教稔、尹 浩信。「デュプリマブによって多形紅斑型中毒疹を生じた 1 例」2019.6.14-16 第 68 回日本アレルギー学会学術大会（東京）
  29. katsunari Makino, Jinnin Masatoshi, Hironobu Ihn. The role of microRNA let-

- 7a to the excessive production of type I collagen in systemic sclerosis.2019.7.17-19 第 21 回日本 RNA 学会 (東京)
30. 渡邊千夏、本多教稔、金澤早織、福島聡、尹 浩信。「成人発症の多発した tufted angioma の 1 例」2019.7.27-28 第 37 回日本病皮膚科学会総会・学術大会 (熊本)
31. 金丸 央、佐藤 莊、福島 聡、尹 浩信、審良静男。「転写因子 BATF2 の IL-12p40 発現促進機構」2019.8.21-23 第 23 回日本がん免疫学会総会 (高知)
32. 栗山春香、福島 聡、木村俊寛、石橋卓行、門久美菜、久保陽介、中原智史、宮下 梓、猪爪隆史、塚本博丈、Zhang Rong、植村靖史、千住 覚、西村泰治、尹 浩信。「悪性黒色腫に対する 4-1BB リガンド導入 iPS 細胞由来ミエロイドラインを用いた免疫療法」2019.8.21-23 第 23 回日本がん免疫学会総会 (高知)
33. 中原智史、田中憲一郎、梶原一亨、増口信一、尹 浩信。「下半身不随の方に発症した臀部の褥瘡感染～2 症例の治療経過と差異～」2019.8.23-24 第 21 回日本褥瘡学会学術集会 (京都)
34. 梶原一亨、金澤早織、渡邊千夏、城野剛充、尹 浩信。「インフリキシマブ投与中に肺クリプトコッカス症を合併した乾癬性関節炎の 1 例」2019.8.30-31 第 34 回日本乾癬学会 (京都)
35. 森田明理、奥山隆平、加藤則人、立石千晴、益田浩司、小川英作、牧野貴充、西田絵美、鶴田大輔、尹 浩信。「乾癬性関節炎患者を対象とした adalimumab の有効性の検討」2019.8.30-31 第 34 回日本乾癬学会 (京都)
36. 渡邊千夏、梶原一亨、尹 浩信。「セクキヌマブ加療中に間質性肺炎を発症し、イキセキズマブ加療中に間質性肺炎が出現していない尋常性乾癬の 1 例」2019.8.30-31 第 34 回日本乾癬学会 (京都)
37. 牧野貴充、尹 浩信、中川基生、奥山隆平、加藤則人、立石千晴、益田浩司、小川英作、西田絵美、鶴田大輔、森田明理。「乾癬性関節炎における MRI を用いたアダリムマブの有効性の検討」2019.8.30-31 第 34 回日本乾癬学会 (京都)
38. 澤村創一郎、牧野雄成、尹 浩信。「全身性強皮症における I 型コラーゲン発現の特徴と IL-22 による microRNA を介した病態への関与」2019.9.7-8 第 71 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (高知)
39. 徳澄亜紀、梶原一亨、牧野雄成、三宅大我、尹 浩信。「鼻先部に生じた血管肉腫の 1 例」2019.9.7-8 第 71 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (高知)
40. 坂元亮子、梶原一亨、大塚紗季、金澤早織、尹 浩信。「熊本大学における頭部血管肉腫 43 例 (2004 年～2008 年) の統計学的検討」2019.9.7-8 第 71 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (高知)
41. Sakamoto R, Kajihara I, Maeda-Otsuka S, Yamada-Kanazawa S, Masuzawa M,

- Masuzawa M, Amoh Y, Hoshina D, Abe R, Ihn H. Endoglin enhances the progression of angiosarcoma through the regulation of non-Smad TGF- $\beta$  signaling. 2019.9.18-21 49 th ESDR (Bordeaux)
42. Kuriyama H, Fukushima S, Kimura T, Kadoshita-Tsuru M, Kubo Y, Nakahara S, Tokuzumi A, Miyashita A, Tsukamoto H, Inozume T, Zhang R, Uemura Y, Senju S, Nishimura Y, Ihn H. Immunotherapy with 4-1BBL-expressing iPS cell-derived myeloid lines. 2019.9.18-21 49 th ESDR (Bordeaux)
43. Fukushima S, Kubo Y, Miyashita A, Tomita Y, Wakamatsu K, Ihn H. Serum levels of HGF are correlated with response to PD-1 blockades in patients with metastatic melanoma. 2019.9.18-21 49 th ESDR (Bordeaux)
44. 福島 聡、久保陽介、宮下 梓、富田雄介、若松一雅、尹 浩信。「Serum concentrations of HGF are correlated with response to PD-1 blockades in patients with metastatic melanoma」2019.9.26-28 第78回日本癌学会学術大会（京都）
45. Yokota K, Isei T, Uhara H, Fujisawa Y, Takenouchi T, Kiyohara Y, Uchi H, Saruta H, Ihn H, Inozume T, Watanabe D, Takahashi A, Fukushima S, Kitano S, Nakayama T, Yamashita M, Nakatsura T, Aoki K, Tanaka M, Yamazaki N. Final results from phase II of Combination with Canerpaturey (formaly HF10), an oncolytic viral immunotherapy, and ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma in 2<sup>nd</sup> or later line treatment. 2019.9.27-10.1 ESMO Congress 2019 (Baecelona)
46. 田中憲一郎、梶原一亨、山下智香、伊方敏勝、青井 淳、尹 浩信。「術後放射線治療にて寛解を維持しているメルケル細胞癌の1例」2019.9.29 日本皮膚科学会第227回熊本地方会
47. 水橋 覚、梶原一亨、尹 浩信、野上玲子、石井則久。「ハンセン病との鑑別を要した Mycobacterium Chelonae の1例」2019.9.29 日本皮膚科学会第227回熊本地方会
48. 金丸 央、井上久仁子、福島 聡、尹浩信。「Oral mite anaphylaxis の1例」2019.9.29 日本皮膚科学会第227回熊本地方会
49. 金子彰良、島田秀一、水橋 覚、島田佳奈子、城野剛充、尹 浩信、牧野公治。「皮膚腺病の1例」2019.9.29 日本皮膚科学会第227回熊本地方会
50. Kuriyama H, Fukushima S, Kimura T, Kadoshisa-Tsuruta M, Kubo Y, Nakahara S, Tokuzumi A, Miyashita A, Tsukamoto H, Inozume T, Zhang R, Uemura Y, Senju S, Nishimura Y, Ihn H. Immunotherapy against malignant melanoma with iPS cell-derived myeloid lines expressing 4-1BBL. 2019.11.8-9 The 44 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Apmori, Japan)
51. Takeichi T, Kawamoto A, Nagamoto E,

- Murase C, Shimizu E, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Akiyama M. Ceramide reduction in stratum corneum of Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. 2019.11.8-9 The 44 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Apmori, Japan)
52. Sakamoto R, Kajihara I, Maeda-Otsuka S, Yamada-Kanazawa S, Masuzawa M, Masuzawa M, Amoh Y, Hoshina D, Abe R, Ihn H. Inhibition of endoglin exerts an antitumor effect in angiosarcoma through the regulation of non-Smad TGF- $\beta$  signaling. 2019.11.8-9 The 44 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Apmori, Japan)
53. Yamada-Kanazawa S, Kajihara I, Tasaki Y, Sakamoto R, Maeda-Otsuka S, Ihn H. The expression of EpCAM in extramammary Paget's disease. 2019.11.8-9 The 44 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Apmori, Japan)
54. Kajihara I, Mijiddorj T, Maeda-Otsuka S, Sakamoto R, Sawamura S, Yamada-Kanazawa S, Egashira S, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Clinical significance of serum cell free DNA levels in extramammary Paget's disease. 2019.11.8-9 The 44 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Apmori, Japan)
55. Makino K, Trojanowska M, Ihn H. Roles of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitor for the fibrosis of systemic sclerosis. 2019.11.8-9 The 44 th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Apmori, Japan)
56. 小川英作、奥山隆平、益田浩司、加藤則人、立石千晴、鶴田大輔、牧野貴充、尹浩信、西田絵美、森田明理。「乾癬性関節炎患者を対象としたアダリムマブの有用性：QOL 評価」2019.11.16-17 第83回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会（東京）

## 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) 分担研究年度終了報告書

2016年厚生労働省研究班作成の全身性強皮症診断基準の感度と特異度の評価

研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学膠原病リウマチ科 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	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	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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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	高木香恵	東京女子医科大学東医療センター内科 講師
協力者	栃本明子	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科 助教
協力者	樋口智明	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科 助教
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講座 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。420名の全身性強皮症、173名の他の膠原病を対象とした。2013年ACR/EULAR基準では、感度98%、特異度94%であり、2016年の厚生労働省診断基準では、感度94%、特異度99%であった。ともに、感度、特異度ともに高いものであり、全身性強皮症の診断を行うために有用な基準であることが再確認された。2013年のACR/EULARの分類基準は、より高い感度を示したため、その基準でも

分類できなかった9症例の検討を行った。食道病変や抗核抗体が陽性であったが、特異抗体は陰性であった症例が多かった。

## 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。2013年に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<sup>1)</sup>。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。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<sup>2)</sup>。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、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。

この2年間の研究班で2013年のACR/EULAR 分類基準と2016年の厚生労働省の診断基準<sup>3)</sup>との感度の評価を行った。その結果、感度では、2013年のACR/EULAR 分類基準を用いた時に、97.9%の感度を示した。一方、2016年の厚

生労働省の診断基準では、感度は、94.0%であった。この差は、限局皮膚硬化型の診断力に差が見られた結果と考えた。さらに、特異度は、ACR/EULAR では、94.2%であったが、厚生労働省の診断基準では、98.8%であり、厚生労働省基準がより特異度は高かった。

今回の研究では、ACR/EULAR の分類基準で診断できなかったSScの詳細な検討を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

2017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診したSSc 420名、RA 100名、SLE 30名、PM 8例、DM 15例、VA 10名、SS 10名を対象疾患とした。すべての症例において、抽出の方法は、1月から受診した順番に症例登録をおこなった。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、表2に示した2013年に改定されたACR/EULAR の分類基準、2016年厚生労働省の全身性強皮症診断基準のそれぞれの基準にて診断できるかどうかを検討した。

## C. 研究結果

420名の全身性強皮症患者うち、190名がびまん皮膚硬化型(45%)で、230名が限局皮膚硬化型(55%)に分類された。この頻度は、一般的な日本人のSScの病型と比較し、ややびまん皮膚硬化型が多いと考える。びまん皮膚硬

化型に分類された 190 名は、2 種類の診断基準ともに 100%診断可能であった。限局皮膚硬化型の 230 名では、診断できる症例数には違いがみられた。表 3 に示すように 2013 年の ACR/EULAR 分類基準では、感度 97.9%、特異度 94.2%であった。2016 年に改定が行われた厚生労働省の診断基準では、感度 94.0%、特異度 98.8%であった。ともに高い感度、特異度を有しており、有用な基準であることがわかった。

ACR/EULAR の分類基準で分類できなかった 9 症例は、皮膚硬化が無く、レイノー現象、爪郭部毛細血管異常がある患者であった。SSc を疑う所見として抗セントロメア抗体陽性や逆流性食道炎、下部腸管病変があった。その症例の詳細を表 4 に示す。また、2016 年の診断基準にて診断に至らなかった 25 例は、手指の皮膚硬化がなかった症例であった。2016 年の厚生労働省の診断基準では、皮膚硬化がほとんどないと判断された症例は、診断することができない。

## D. 考案

感度の高い分類基準は、2013 年 ACR/EULAR 分類基準であった。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<sup>4)</sup>。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、特異度の低下に参与していた。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<sup>5)</sup>。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。今回の我々の検討では、対象疾患として、15 名の皮膚筋炎を加えた。皮膚筋炎の皮膚症状として、爪郭部の毛細血管異常、毛細血管確証所見、レイノー現象、間質性肺炎の合併、浮腫様の手指、がみとめられる症例があり、2013 年の基準では、分類される症例があることがわかった。しかし、それ以外の膠原病では、偽陽性と診断される症例は少ないと推測された。

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。しかし、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、レイノー現象、抗セントロメア抗体陽性、血管障害がみとめられる症例をどのように診断できるようにするのが今後の課題と考える。

## E. 結論

東京女子医科大学膠原病リウマチ内科に 2017 年の 1 年間に通院した全身性強皮症とそ



他の膠原病を用いて、2種類の診断基準に関して、再評価を行った。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。

また、皮膚硬化がなく、抗核抗体や特異抗体が陽性で、レイノー現象があり、手指の毛細血管異常を有する症例の診断をどのようにあつかっていかかが問題となった。

## F. 文 献

- 1) Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747
- 2) Xu D, et al. The 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for systemic sclerosis could classify systemic sclerosis patients at earlier stage: data from a Chinese EUSTAR center. *PLOS One* 11:e0166629, 2016
- 3) 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、佐藤伸一、尹浩信。全身性強皮症診断基準 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 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 平成28年度研究報告書 21-28, 2017
- 4) Melchor S, et al. Validation of the 2013

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis in patients from a capillaroscopy clinic. *Sem Arthritis Rheum* 46:350-355, 2016

- 5) Ikawa Y, et al. Classification of Japanese patients with mild/early systemic sclerosis (SSc) by the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc. *Mod Rheumatol* 27:614-617, 2017

## G. 研究発表

1. 論文発表
  1. Shima Y, Kawaguchi Y, Kuwana M. Add-on tocilizumab (TCZ) versus conventional treatment for systemic sclerosis, and cytokine analysis to identify an endotype to TCZ therapy. *Mod Rheumatol* 29:134-139, 2019
  2. Ichimura Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Higuchi T, Kataoka S, Katsumata Y, Yamanaka H: Capillary abnormalities observed by nailfold video-capillaroscopy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 28:1066-1068, 2018
  3. 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* 28:642-648, 2018
4. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, Takahashi H, Nagasawa K, Takei S, Horiuchi T, Ichida H, Minota S, Ueda A, Ohta A, Ishigatsubo Y: Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol* 28:858-864, 2018
5. Kawasumi H, Katsumata Y, Nishino A, Hirahara S, Kawaguchi Y, Kuwana M, Yamanaka H: Association of serum soluble CD163 with polymyositis and dermatomyositis, especially in Anti-MDA5 antibody-positive cases. *J Rheumatol* 45:947-955, 2018
6. Shimura K, Miura J, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Uchigata Y. Genetic differences between type 1 diabetes with and without other autoimmune diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 34:e3023, 2018
7. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, Kawaguchi Y, Kono H, Takasaki Y, Takei S, Nishimoto N, Fujimoto M, Asanura YF, Mimori A, Okiyama N, Kaneko S, Takahashi H, Yokosawa M, Sumida T. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 28:736-757, 2018
2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表 1 2016 年 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 2 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 陥凹性癒痕	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3 2つの分類および診断基準での感度／特異度の評価

		2013年 ACR/EULAR	2016年 診断基準
感度	限局皮膚硬化型 SSc (230例)	221 (96.1%)	205 (89.1%)
感度	すべての SSc (420例)	411 (97.9%)	395 (94.0%)
特異度	SSc 以外の膠原病 (173例)	10 (94.2%)	2 (98.8%)

2013年 ACR/EULAR: 2013年 アメリカリウマチ学会／欧州リウマチ会議の全身性強皮症分類基準； 2016年診断基準： 2016年 厚生労働省全身性強皮症診断基準

SSc: 全身性強皮症

表4 2013年 ACR/EULAR 分類基準にて分類できない全身性強皮症

	ACR/EULAR の分類基準のカテゴリー								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
症例									基準に無い臨床症状
1		○					○	○	食道病変
2					○		○	○	食道病変
3							○	○	食道病変、偽性腸閉塞
4						○	○	○	食道病変
5					○	○	○		抗核抗体陽性
6		○					○		抗核抗体陽性
7		○	○				○		抗核抗体陽性
8					○		○		抗核抗体陽性
9		○					○	○	食道病変

## 全身性強皮症における 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性例の解析

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	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	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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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	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	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講座	教授

### 研究要旨

当施設における抗 ARS 抗体陽性 SSc の頻度と特徴について検討した。抗 ARS 抗体陽性 96 例のうち SSc は 11%認められ、SSc260 例のうち抗 ARS 抗体は少なくとも 4%に認められた。抗 ARS 抗体陽性は限局皮膚硬化型 SSc に多く、SSc 単独と炎症性筋疾患との重複の両者がみられた。

### A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) は皮膚および諸臓器の線維化と末梢循環障害、自己免疫異常の 3 つを特徴とする結合組織疾患である。SSc では 8 割以上に疾患特異的な自己抗体が陽性となり、これらの自己抗体は診断の補助、病型分類、予後予測に有用である。特に 10 種類の自己抗体については知見が蓄積され、病型や臓器病変との関連が確立して

いる [Kuwana M. J Nippon Med Sch 2071;84:56]。

SSc とともに多彩な自己抗体が陽性になるのが炎症性筋疾患である。その中でも知見が蓄積され、日常診療でもよく遭遇するのが抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (Aminoacyl-tRNA Synthetase : ARS) 抗体である。抗 ARS 抗体陽性の患者は、筋炎、間質性肺炎、皮疹、発熱、レイノー現象、関節炎といった共通の症状・病変が見られる。これまでに 8 種類が

報告され、うち抗 Jo-1 抗体、抗 EJ 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体 の 6 種類は国内の多施設共同研究で各抗体と関連する臨床特徴について詳細な検討がなされている[Hamaguchi Y, et al. PLoS One. 2013;8:e60442]。

抗 ARS 抗体は、典型的には炎症性筋疾患の患者血清で検出されるが、他に間質性肺疾患のみで筋症状や皮膚症状のない患者からの血清でも陽性になることは知られている。一方で、抗 PL-7 抗体陽性 7 例のうち 5 例で多発性筋炎に SSc を重複したとする単施設の報告[Sato S, et al. Clin Exp Rheumatol 2005;23:609]を始め、抗 Jo-1 抗体陽性例の 2%、抗 EJ 抗体陽性例の 3%、抗 PL-12 抗体陽性例の 11%、抗 KS 抗体の 15%、抗 ARS 抗体陽性 165 例全体の 6 例 (3.6%) が SSc であったとする国内多施設共同研究[Hamaguchi Y, et al.前掲]もあり、頻度は低いものの抗 ARS 抗体が陽性となる SSc が存在する。逆に、抗核抗体陰性 SSc128 例のうち 7 例 (5.5%) に抗 ARS 抗体 (抗 PL-12 抗体 3 例、抗 PL-7 抗体 2 例、抗 OJ 抗体 1 例、抗 Zo 抗体 1 例) が陽性になっているという北米の多施設共同研究もあり[Pauling JD, et al. Rheumatology (Oxford) 2018;57:712]、SSc のコホートの中でも抗 ARS 抗体陽性例が一定割合存在する。

以上のように、SSc において頻度は低い抗 ARS 抗体が陽性になるとする少数の報告はあるが、まだ不明な点が多い。そこで、当施設の抗 ARS 抗体陽性 SSc 例の頻度と特徴について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

日本医科大学附属病院リウマチ・膠原病内科外来にて 2014 年 8 月から 2019 年 8 月に受診歴のある患者のうち、RNA 免疫沈降法で抗 ARS 抗体陽性が確認された 96 例を対象とした。

### 2. SSc の分類

米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の 2013 年 SSc 分類基準で 9 点以上を満たす症例を SSc と分類した[van den Hoogen F et al. Arthritis Rheum. 2013;65:2737]。

### 3. 臨床評価項目

抗 ARS 抗体陽性例のうち、SSc 分類基準を満たす例において、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、臓器病変、治療プロファイル、転帰を診療録から履歴的に調査した。

### 4. 抗 ARS 抗体および SSc 関連自己抗体

抗 ARS 抗体の検出は RNA 免疫沈降法で検出した。SSc 関連自己抗体のうち、抗セントロメア抗体、抗 topoisomerase I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 U1 RNP 抗体は Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 法で、抗 U3 RNP 抗体、抗 U11/U12 RNP 抗体、抗 Th/To 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 Ku 抗体、抗 RuvBL1/2 抗体の検出は RNA 免疫沈降法にて行った[Kuwana M, et al. Arthritis Rheum 1994;37:75]。

(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) 抗 ARS 抗体陽性 96 例の背景

性別は女性が 68 例 (71%)、臨床診断時年齢は  $61 \pm 12$  歳であった。抗 ARS 抗体頻度の内訳は、抗 EJ 抗体が 25%、抗 Jo-1 抗体が 24%、抗 KS 抗体が 19%、抗 PL-7 抗体が 16%、抗 PL-12 抗体が 11%、抗 OJ 抗体が 5%であった。

### 2) 抗 ARS 抗体陽性 SSc の頻度

抗 ARS 抗体陽性 96 例において、2013 年の SSc 分類基準を満たした症例の頻度は、11 例 (11%) であった (図 1)。一方、2014 年 8 月から 2019 年 8 月までに当科受診歴があり、2013 年 SSc 分類基準を満たした例は 260 例であり、11 例は 4%にあたる (図 1)。

### 3) 抗 ARS 抗体陽性 SSc の臨床特徴

11 例の抗 ARS 抗体例の内訳は、抗 KS 抗体が 4 例、抗 PL-7 抗体が 3 例、抗 PL-12 抗体が 2 例、抗 Jo-1 抗体が 1 例、抗 EJ 抗体が 1 例であった (表 1)。炎症性筋疾患は多発性筋炎、皮膚筋炎、無筋症性皮膚筋炎が 2 例ずつの計 6 例 (55%) 見られ、残り 5 例は SSc 単独の診断であった。一方 SSc に関しては、限局皮膚硬化型 SSc が 10 例 (91%) を占め、レイノー現象が 9 例、手指腫脹が 11 例全例、手指硬化が 6 例、爪郭部毛細血管異常が 10 例、間質性肺疾患が 7 例に見られた。SSc 関連自己抗

体は、抗セントロメア抗体陽性が 2 例、抗 UIRNP 抗体陽性が 1 例、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が 1 例であり、7 例は SSc 関連自己抗体が検出されなかった。

## D. 考案

日常臨床において、抗 ARS 抗体陽性例の中には、SSc で見られる手指硬化、末梢循環障害、食道蠕動運動低下など炎症性筋疾患では説明つかない・もしくは典型的でない臨床症状を呈する例を経験することがあったが、これまでごく少数の研究報告しかない。

Hamaguchi らは抗 ARS 抗体陽性例における SSc の頻度を 3.6%と報告しており、本研究では 11%とやや多く見られた。また、抗 ARS 抗体陽性 SSc 11 例のうち、SSc 単独が 5 例、炎症性筋疾患と SSc の重複が 6 例であった。

抗 ARS 抗体陽性 SSc では 6 種類いずれの抗 ARS 体が陽性になりえる。抗 KS 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 PL-7 抗体は本研究と Hamaguchi ら、Pauling らの報告で共通して検出されているため、SSc を合併しやすいと可能性がある。また、本研究では抗 KS 抗体陽性 4 例全例で SSc 関連自己抗体が共存していた。

病型分類については、Pauling らの報告で 7 例中 5 例 (71%) が、本研究では 11 例中 10 例 (91%) が限局皮膚硬化型であり、同様の傾向が見られた。本研究では、筋炎は 4 例、間質性肺疾患は 7 例に認めた。

## E. 結論

少数ながらも SSc の中に抗 ARS 抗体陽性例が存在する。抗 ARS 抗体陽性 SSc では限局



皮膚硬化型 SSc が多く、SSc 単独と炎症性筋疾患との重複がありえる。

2. 学会発表

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

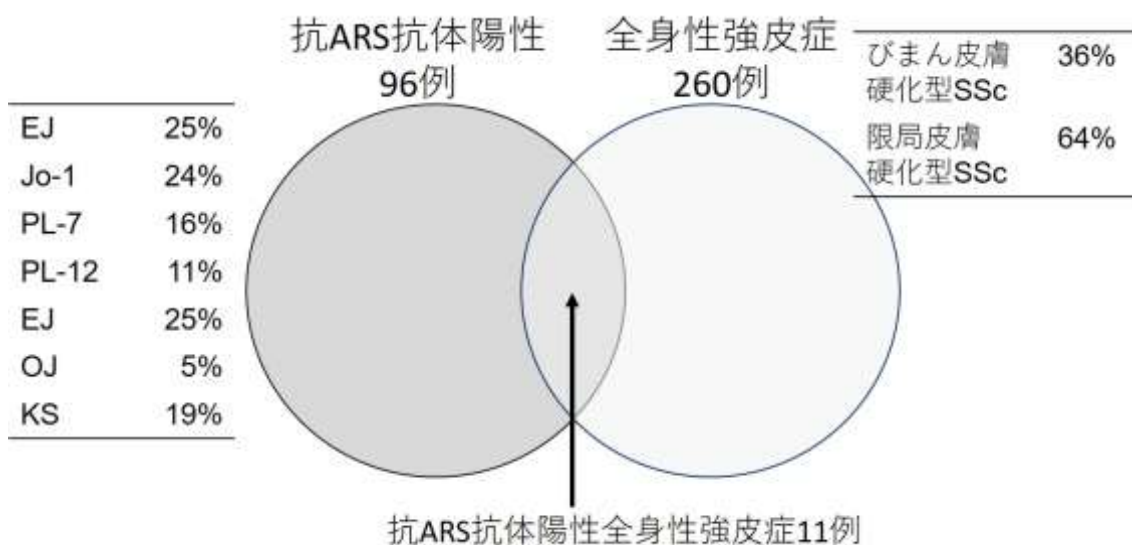
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

図1 抗ARS抗体陽性例と全身性強皮症症例における、両方を満たす症例の頻度



抗ARS抗体陽性96例と全身性強皮症260例をそれぞれ円で表し、その重なり部分が抗ARS抗体陽性全身性強皮症11例を表す。

表 1 抗 ARS 抗体陽性強皮症 11 例の臨床特徴

抗 ARS 抗体	女性	SSc 病型	IIM 病型	ILD	ILD pattern	Raynaud	Puffy fingers	Sclerodactyly	爪郭毛 細血管 異常	SSc 関連自己 抗体
KS	1	lcSSc	-	0	-	1	1	1	1	セントロメア
KS	1	lcSSc	-	1	NSIP	0	1	0	1	セントロメア
KS	0	lcSSc	-	1	UIP	1	1	1	0	U1RNP
KS	0	dcSSc	-	1	NSIP	1	1	1	1	RNAPIII
PL-7	0	lcSSc	CADM	1	NSIP	0	1	1	1	-
PL-7	1	lcSSc	PM	1	NSIP	1	1	0	1	-
PL-7	1	lcSSc	-	0	-	1	1	0	1	-
PL-12	1	lcSSc	CADM	1	NSIP	1	1	0	1	-
PL-12	1	lcSSc	DM	1	NSIP	1	1	1	1	-
EJ	0	lcSSc	PM	0	-	1	1	1	1	-
Jo-1	1	lcSSc	DM	0	-	1	1	0	1	-

lcSSc : 限局皮膚硬化型 SSc、dcSSc : びまん皮膚硬化型 SSc、PM : 多発性筋炎、DM : 皮膚筋炎、CADM : 臨床的無筋症性皮膚筋炎、NSIP : 非特異性間質性肺炎、UIP : 通常型間質性肺炎、IIM : 特発性炎症性筋疾患、ILD : 間質性肺疾患、RNAPIII : RNA ポリメラーゼ III

## 全身性強皮症とその他の膠原病疾患における 抗 ARS 抗体陽性例の検討

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	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	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学 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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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講座 教授

### 研究要旨

全身性強皮症の一部の症例で、通常、皮膚筋炎／多発性筋炎で陽性となることが知られている抗 ARS 抗体陽性の患者が存在することが知られている。しかしながら、全身性強皮症で抗 ARS 抗体が陽性であることの意義に関しては不明である。そこで、今回、当施設において抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症患者の検索を行ったが、検索し得た患者が比較的少数例であったこともあり、当施設での抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症患者は見いだすことはできなかった。

また、全身性強皮症以外の膠原病疾患での抗 ARS 抗体陽性に関しても同様に検索を行ったところ、関節リウマチ患者 2 名で陽性であった。ただ、これらの患者においては、皮膚筋炎／多発性筋炎において抗 ARS 抗体陽性群で特徴とされる間質性肺炎に関しては、2 名中 1 名のみで所見を認め、筋炎、紅斑などの所見は、両患者ともに認められなかった。

今後、全身性強皮症をはじめ、他の膠原病疾患における抗 ARS 抗体陽性の意義に関して明らかとなることが期待される。

### A. 研究目的

全身性強皮症の一部の症例で、通常、皮膚

筋炎／多発性筋炎で陽性となることが知られている抗 ARS 抗体陽性の患者が存在すること

が知られている。しかしながら、全身性強皮症で抗 ARS 抗体が陽性であることの意義に関しては不明である。そこで、今回、当科において抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症患者を検出し、その病態を検討するとともに、全身性強皮症以外の膠原病疾患での抗 ARS 抗体陽性に関しても検出し、陽性患者の検討を行った。

## B. 研究方法

### 1) 対象

筑波大学附属病院（茨城県つくば市）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（茨城県笠間市）の膠原病リウマチ科を 2019 年 9 月～10 月の間に受診した全患者を対象とし、無作為に患者の選択を行った。

この期間に、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 26 症例（びまん皮膚硬化型（dc-SSc）：17 例、限局皮膚硬化型（lc-SSc）：9 例）に対して検査を施行した。

男女比は、それぞれ 5:12、1:8 であった。（図 1 参照）

また、この期間に受診した全身性強皮症、および皮膚筋炎／多発性筋炎を除く膠原病リウマチ性疾患の患者 116 名を、その他の膠原病リウマチ性疾患に関する研究の対象とした。ただし、関節リウマチ患者に関しては、患者数が他の疾患に比較して、研究開始後早期に患者数が増え、他の疾患と比較して対象患者数が多くなりすぎるため、本研究期間開始後 2 週間でエントリーを終了とした。

最終的なその他の膠原病リウマチ性疾患の内

訳は、関節リウマチ 72 例、成人スチル病 1 例、シェーグレン症候群 8 例、混合性結合組織病 3 例、全身性エリテマトーデス 11 例、ベーチェット病 8 例、リウマチ性多発筋痛症 6 例、強直性脊椎炎 1 例、乾癬性関節炎 5 例、分類不能関節炎 1 例であった。（図 2 参照）

### 2) 検査方法

抗 ARS 抗体の検出は保険診療で承認されている MESACUPTM anti-ARS テスト（ELISA 法）にて行った。ただし、免疫沈降法を用いた具体的な抗体の種類（抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体）の同定は行っていない。

（倫理面への配慮）

本研究では患者氏名、ID 番号は匿名化して処理を行なった。ただし、抗 ARS 抗体陽性の場合には、臨床データにアクセスする必要があり、その場合に限り、ID にアクセス可としたが、必要最小限の情報を収集するにとどめた。

## C. 研究結果

### 1) 全身性強皮症における抗 ARS 抗体陽性例の検討

研究方法で示した 2 ヶ月間にエントリーされた全身性強皮症患者 26 例に対して抗 ARS 抗体の測定を行なった。その結果、表 1 に示す通り、残念ながら対象となった全身性強皮症患者の中には抗 ARS 抗体陽性は認められなかった。

MESACUPTM anti-ARS テストは、測定限界が 0.5 インデックスであり、25 インデックス以下が陰性とするカットオフ値が設定されている。

抗体価が 25 インデックス以下ながら、抗体が検出されている症例も散見された（結果提示無し）が、いずれも 10 インデックス以下の低値であり、20 インデックス程度の陽性ぎりぎりまで抗体価が高い症例も認めなかった。

## 2) 膠原病リウマチ疾患における抗 ARS 抗体陽性例の検討

全身性強皮症患者と同様に、研究方法で示した 2 ヶ月間に全身性強皮症と皮膚筋炎／多発性筋炎を除く膠原病リウマチ性疾患患者 116 例に対して抗 ARS 抗体の測定を行なった。その結果、表 2 に示す通り関節リウマチ患者で 2 名の陽性者があった。両者ともに皮膚筋炎／多発性筋炎を示す所見である筋症状、紅斑などの所見は認められなかった。また、多発性筋炎／皮膚筋炎患者で抗 ARS 抗体陽性者の特徴とされている間質性肺炎の合併に関しては、1 例では極軽度の間質性肺炎の合併を認めたが、もう 1 例に関しては、たまたま健康診断で撮影されていた胸部 CT でも間質性肺炎像を認めなかった。

## D. 考 案

今回の研究においては全身性強皮症患者における抗 ARS 抗体陽性患者は認められず、抗体陽性患者の臨床像の特徴を検討することはできなかった。測定キットのカットオフ値ギリギリの弱陽性患者の拾い上げも検討したが、陰性患者の中には抗体を検出し得た患者も若干いたが、いずれも極低値であり、弱陽性患者として検証するのは適切ではないと判断した。

いずれにしても、ただでさえ希少疾患である

全身性強皮症の中から、さらに稀な抗 ARS 抗体陽性患者を見出して臨床像の特徴を検証するためには、多施設での検討が必要と思われる。

一方、全身性強皮症、および皮膚筋炎／多発性筋炎以外の膠原病リウマチ疾患での抗 ARS 抗体陽性患者の検討では、全体で 116 例をリクルートし、そのうち最も患者数の多かった関節リウマチ 72 例中、2 例が抗 ARS 抗体陽性であった。関節リウマチでは、特にシェーグレン症候群などを合併した場合に、高免疫グロブリン血症を呈し、非特異的に ELISA での反応が生じる可能性も考え、両患者の免疫グロブリン値を確認したが、正常上限程度のほぼ正常値であった。

皮膚筋炎／多発性筋炎では、抗 ARS 抗体陽性患者群は特有の臨床像を呈することから、抗 ARS 抗体症候群とよばれることもあり、筋炎、紅斑（逆ゴットロン徴候）、間質性肺炎などの臨床的特徴を有するとされている。今回、抗 ARS 抗体が陽性であった 2 例をみても、1 例のみ本年の検診でも「異常無し」と言われた程度の極軽度の間質性肺炎を合併していたが、もう 1 例では偶然に検診で施行されていた胸部 CT 検査でも間質性肺炎所見は認めなかった。それ以外の筋炎症状や紅斑の臨床所見に関しては、両者ともに認めなかった。関節リウマチの病態において抗 ARS 抗体陽性が何を意味するのかは、さらなる症例の蓄積が必要と考える。他の膠原病リウマチ性疾患では抗 ARS 抗体陽性を見いだすことはできなかったが、数名陽性であったとしても臨床的意義を同定することは困難であり、全身性強皮

症と同様に、多施設での検討が必要と思われる。

## E. 結 論

今回の研究対称期間内では、全身性強皮症 26 例をエントリーできたが、抗 ARS 抗体陽性患者を見出すことができなかった。また、全身性強皮症、および皮膚筋炎／多発性筋炎以外の膠原病リウマチ疾患は 116 例をエントリーでき、そのうち関節リウマチ 2 例が抗 ARS 抗体陽性であった。ただし、抗 ARS 抗体症候群でいわれている筋炎、紅斑の臨床所見は、いずれの患者でも認められず、1 例で極軽度の間質性肺炎を合併していたのみであった。

今後、症例を蓄積して、皮膚筋炎／多発性筋炎以外の全身性強皮症をはじめとする膠原病リウマチ疾患において、抗 ARS 抗体陽性患者における臨床的特徴に関して、検討する必要があると思われる。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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

図1. 全身性強皮症患者の内訳と抗ARS抗体の結果

型	患者数	男：女	抗ARS抗体価 (インデックス値)	
			≤25	25<
dc	17	5:2	17	0
lc	9	1:8	9	0
合計	26	6:20	26	0

(dc：びまん皮膚硬化型、lc：限局皮膚硬化型)

図2. 膠原病リウマチ性疾患(全身性強皮症と皮膚筋炎/多発性筋炎を除く)の内訳と抗ARS抗体の結果

疾患名	患者数	抗ARS抗体価 (インデックス値)	
		≤25	25<
関節リウマチ	72	70	2
成人スチル病	1	1	0
シェーグレン症候群	8	8	0
混合性結合組織病	3	3	0
全身性エリテマトーデス	11	11	0
ベーチェット病	8	8	0
リウマチ性多発筋痛症	6	6	0
強直性脊椎炎	1	1	0
乾癬性関節炎	5	5	0
分類不能関節炎	1	1	0
合計	26	26	0



## 厚生労働省強皮症研究班が作成した全身性強皮症の診断基準を 満たさない症例についての検討

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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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	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
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講座	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 分類予備基準を満たさなかった 104 例を対象として厚生労働省強皮症研究班が作成した診断基準（研究班新診断基準）を満たすかどうか検討したところ、59 例が研究班新診断基準を満たし 45 例が研究班新診断基準を満たさなかった。研究班新診断基準を満たさなかった症例はいずれも手指の皮膚硬化がみられなかった。研究班新診断基準を満たさなかった 45 例について 2013 年に EULAR/ACR が作成した SSc 新分類基準（EULAR/ACR 新分類基準）を満たすかどうか検討したところ、35 例が EULAR/ACR 新分類基準を満たし 10 例が EULAR/ACR 新分類基準を満たさなかった。

研究班新診断基準を満たさなかった 45 例が経過で病勢が進行するかどうかについて、EULAR/ACR 新分類基準を満たした 35 例と満たさなかった 10 例の 2 群に分類し、初診時と最終診察時における重症度と活動性について評価した。重症度は厚生労働省強皮症研究班ガイドラインの重症度スコア（研究班ガイドラインの重症度スコア）と Medsger の重症度スコア、活動性は

European Scleroderma Study Group (EScSG) の活動性スコアと Revised EUSTAR の活動性スコアを用いた。重症度について検討したところ、EULAR/ACR 新分類基準を満たした 35 例のうち 5 例 (14%) で、研究班ガイドラインの重症度スコアおよび Medsger の重症度スコアとも最終評価時のスコアが初診時のスコアより 3 以上増悪した。一方、EULAR/ACR 新分類基準を満たさなかった 10 例のうち、初診時と最終評価時で重症度スコアが 3 以上増悪した症例はなかった。活動性についての検討では、EScSG の活動性スコア、Revised EUSTAR の活動性スコアとも EULAR/ACR 新分類基準を満たした 35 例のうち 2 例 (6%) でスコアが 1 以上増悪した。一方、EULAR/ACR 新分類基準を満たさなかった 10 例のうちスコアが 1 以上増悪した症例はなかった。今回の検討で、研究班新診断基準では手指硬化を有さない症例は SSc と診断できないこと、研究班新診断基準を満たさない症例でも EULAR/ACR 新分類基準を満たす症例では経過で重症度や活動性が増悪する症例があることが明らかになった。今後、初診時に新診断基準を満たさない早期例の中で将来的に病勢が増悪する症例を適切に見出す手法の確立が求められる。

## A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc) の診断基準は、1980 年にアメリカリウマチ学会が作成した分類基準が広く臨床で用いられてきた(1980 年 ACR 分類予備基準)。この分類基準は簡便であるものの、早期あるいは軽症例に対する感度が低いことが臨床上の問題点として挙げられてきた。本邦では 1980 年 ACR 分類予備基準をもとに 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た。大基準の手指を超える皮膚硬化がみられない場合、小基準 1) の手指に局限する皮膚硬化に加え、小基準 2) 手指尖端の陥凹性癬痕あるいは指腹の萎縮、小基準 3) 両側下肺野の間質性陰影、小基準 4) 抗トポイソメラーゼ I 抗体または抗セントロメア抗体陽性、のいずれか 1 項目以上を満たせば SSc と診断できる。さらに、2013 年には小基準 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

備基準を満たさない早期あるいは軽症例を診断するため、2013 年に EULAR/ACR の合同委員会により新しい分類基準が作成された (EULAR/ACR 新分類基準)<sup>1</sup>。EULAR/ACR 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。EULAR/ACR 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%より大きく改善した<sup>1</sup>。その後、厚生労働省強皮症研究班が EULAR/ACR 新分類基準を参考に診断基準を改訂した (研究班新診断基準)。この研究班新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、金沢大学皮膚科を受診した早期あるいは軽症の SSc 患者を対象に研究班新診断基準の有用性を検討するとともに、EULAR/ACR 新分類基準との比較も行った<sup>2</sup>。また、研究班新診断基準を満たさなかった早期あるいは軽症例について、どの診断項目を満たさなかった

のか、およびこれらの症例が重症化するかどうかについても検討した。

## 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例を対象とした。

### 2) 研究班新診断基準およびEULAR/ACR新分類基準による再評価

対象患者の診療録より研究班新診断基準およびEULAR/ACR新分類基準の評価項目を抽出し、研究班新診断基準を用いて評価を行った。研究班新診断基準を満たさなかった症例について、どの項目を満たさなかったかについて検討した。また、研究班新診断基準を満たさなかった症例についてEULAR/ACR新分類基準を用いて評価した。

### 3) 重症度および活動性の評価

研究班新診断基準を満たさなかった症例について、初診時と最終診察時における重症度と活動性を評価した。重症度は厚生労働省強皮症研究班ガイドラインの重症度スコア(研究班ガイドラインの重症度スコア)とMedsgerの重症度スコア<sup>3</sup>、活動性はEuropean Scleroderma Study Group (EScSG)の活動性スコア<sup>4</sup>とRevised EUSTARの活動性スコア<sup>5</sup>を用いた。

## C. 研究結果

### 1) 研究班新診断基準およびEULAR/ACR新分類基準による再評価

早期あるいは軽症のSScと診断した104例のうち研究班新診断基準を満たしたのは59例(57%)で、45例(43%)は研究班新診断基準を満たさなかった。早期あるいは軽症のSScと診断し研究班新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62 ± 9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新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 ± 11歳であった。研究班新診断基準を満たさなかった45例についてどの評価項目を満たさなかったか検討したところ、45例全てが小基準1)手指に局限する皮膚硬化を認めなかったが、小基準2)~5)のうち少なくとも1項目は満たした。特に小基準2)の爪郭部毛細血管異常、小基準5)の自己抗体はともに42例(93%)で認めた。小基準1)手指に局限する皮膚硬化を認め、小基準2)~5)のいずれの項目も認めなかった症例はなかった。次に、研究班新診断基準を満たさなかった45例についてEULAR/ACR新分類基準を満たすかどうか検討したところ、35例(78%)がEULAR/ACR新分類基準を満たし、10例(22%)が満たさなかった。EULAR/ACR新分類基準を満たした35例の女性:男性の比率は33:2で平均年齢は61 ± 11歳であった。EULAR/ACR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 ± 8歳であっ

た。

## 2) 重症度および活動性の評価

研究班新診断基準を満たさなかった45例について、EULAR/ACR新分類基準を満たした35例と満たさなかった10例の2群に分類し、初診時と最終評価時で重症度と活動性を評価した。重症度についての検討では、EULAR/ACR新分類基準を満たした35例のうち、研究班ガイドラインの重症度およびMedsgerの重症度スコアはいずれも5例(14%)で最終評価時のスコアが初診時のスコアより3以上増悪した(図1)。スコアが3以上増悪した5症例は、抗セントロメア抗体が4例、抗セントリオール抗体が1例で、肺高血圧症を発症したのが1例、間質性肺炎を発症したのが1例だった。皮膚硬化は初診時以降に3例で出現し、皮膚潰瘍も3例にみられた。一方、EULAR/ACR新分類基準を満たさなかった10例のうち、初診時と最終評価時で研究班ガイドラインおよびMedsgerの重症度スコアが3以上増悪した症例はなかった。

活動性についての検討では、EScSGの活動性スコア、Revised EUSTARの活動性スコアともEULAR/ACR新分類基準を満たした35例のうち2例(6%)でスコアが1以上増悪した(図2)。一方、EULAR/ACR新分類基準を満たさなかった10例のうちスコアが1以上増悪した症例はなかった。

以上より、初診時に研究班新診断基準を満たさなかった症例でもEULAR/ACR新分類基準を満たす症例では、経過で臓器病変が

進行する症例があることが明らかになった。

## D. 考 案

研究班作成新診断基準では、EULAR/ACR新分類基準に含まれる項目のうち、爪郭部の毛細血管異常が小基準2)として加わった。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、研究班作成新診断基準との一致率は57%だった。一方、われわれの臨床診断とEULAR/ACR新分類基準の一致率は90%と高率だった。<sup>2)</sup>この違いは手指に局限した皮膚硬化の取り扱いが異なるためである。研究班作成新診断基準では、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る。今回の検討でも、研究班作成新診断基準を満たさなかった45例はいずれも手指の皮膚硬化を認めず、他の小基準2)~5)のいずれかあるいは複数の項目を満たしていた。これらの症例のうち約80%はEULAR/ACR新分類基準を満たしており、早期あるいは軽症のSScを診断するためにはEULAR/ACR新分類基準の方が有用であると考えられる。

SScの病型分類にはLeRoyらが提唱したlimited cutaneous SSc(1cSSc)とdiffuse cutaneous SSc(dcSSc)の分類が用いられる<sup>6)</sup>。しかし、早期のSSc患者では1cSScの基準を満たさないことがあるため、1cSSc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) が提案された<sup>7</sup>。lSSc の診断基準では、レイノー現象を有し爪上皮毛細血管異常あるいは SSc 特異的自己抗体のどちらかを有すれば SSc と診断でき、皮膚硬化は必須ではない。初診時に皮膚硬化がみられなくても、経過で lcSSc あるいは dcSSc へと進行する症例が存在する。今回の検討でも、初診時に研究班作成新診断基準を満たさなかった症例のうち、EULAR/ACR 新分類基準を満たした症例の一部は経過で重症度が増悪し、活動性の評価でも増悪した症例がみられた。これらの症例は全体からみれば少数ではあるものの、早期に診断し適切にフォローすることで、新たに出現した合併症に対し早期に治療介入することで予後の改善あるいは QOL の向上に寄与できる可能性がある。現在の研究班作成新診断基準では手指の皮膚硬化がない早期例を診断することが出来ないため、手指の皮膚硬化がない症例を診断するための診断基準の改定について検討の必要がある。

## E. 結 論

初診時に手指の皮膚硬化がなく研究班作成新診断基準を満たさない症例でも経過で重症化する症例があり、手指の皮膚硬化がない早期の SSc をどのように診断すべきか、さらなる検討が必要である。

## F. 文 献

1 van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic

sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.

2 Ikawa Y, et al. Classification of Japanese patients with mild/early systemic sclerosis (SSc) by the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 614-7.

3 Medsger T., et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S42-6.

4 Valentini G, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-8.

5 Valentini G, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 270-6.

6 LeRoy EC, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 202-5.

7 LeRoy EC, et al. Criteria for the

classification of early systemic  
sclerosis. J Rheumatol 2001; 28: 1573-  
6.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

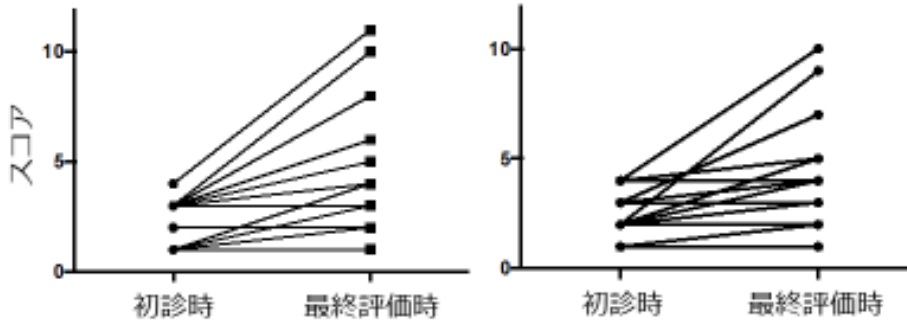
## H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

### 2013EULAR/ACR新分類基準を満たす症例 (35例)

研究班ガイドラインの  
重症度スコア

Medsggerの重症度スコア



### 2013EULAR/ACR新分類基準を満たさない症例 (10例)

研究班ガイドラインの  
重症度スコア

Medsggerの重症度スコア

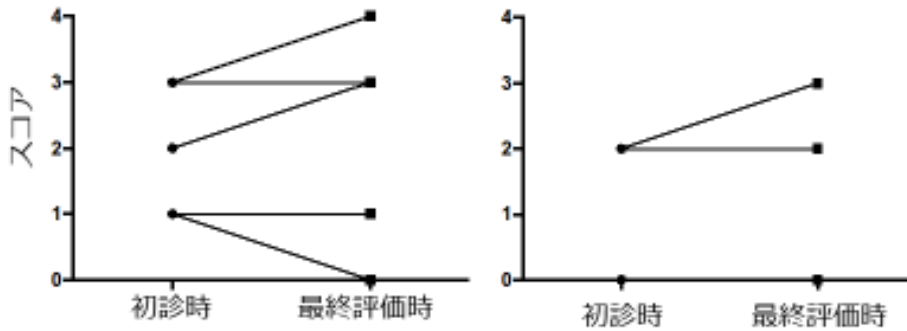


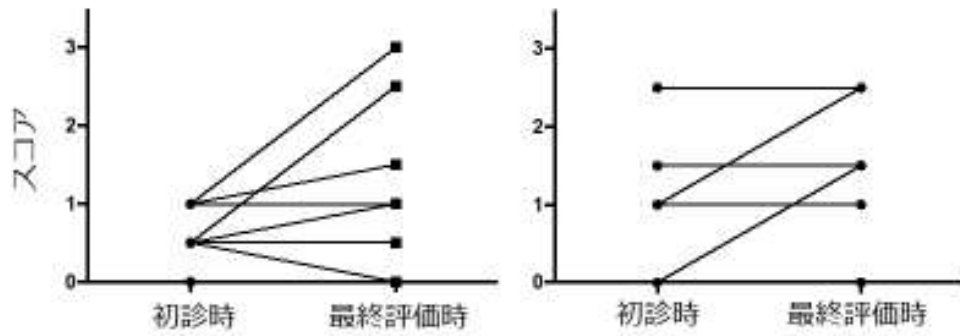
図1. 濱口ら

図 1: 初診時と最終評価時における研究班ガイドラインの重症度スコアと Medsger 重症度スコアの変化

### 2013EULAR/ACR新分類基準を満たす症例（35例）

EScSGの活動性スコア

Revised EUSTARの活動性スコア



### 2013EULAR/ACR新分類基準を満たさない症例（10例）

EScSGの活動性スコア

Revised EUSTARの活動性スコア

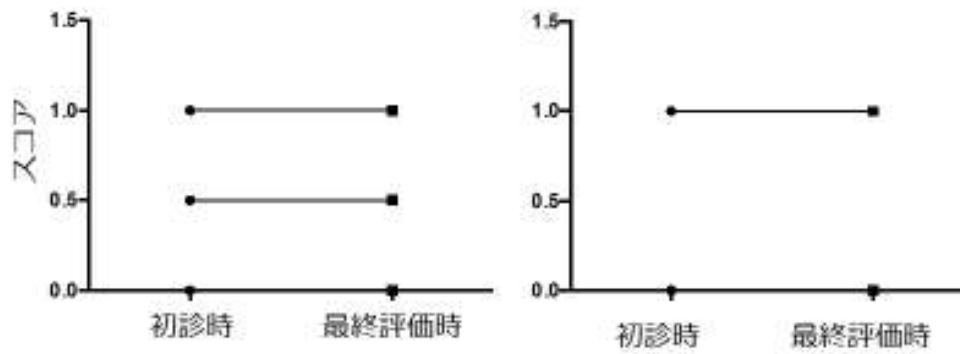


図2. 濱口ら

図2: 初診時と最終評価時における EScSG の活動性スコアと Revised EUSTAR の活動性スコアの変化



## 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性患者における全身性強皮症 の診断に関する検討

- 研究分担者 藤本 学 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 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 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 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 牧野貴充 熊本大学病院皮膚科・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 冲山奈緒子 筑波大学医学医療系皮膚科 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 壽 順久 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 助教  
協力者 外村香子 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 助教  
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講座 教授

### 研究要旨

全身性強皮症は、血中に疾患特異的な自己抗体が高頻度に出現することが大きな特徴の一つであり、診断基準にも含まれている。一方で、抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase: ARS) 抗体は、一般に炎症性筋疾患や間質性肺疾患に検出される自己抗体であると考えられているが、手指の硬化など強皮症にみられる所見を呈することがある。そこで、抗 ARS 抗体陽性例のコホート研究の文献的検討を行い、5 編の論文を抽出した。これらの論文の検討により、抗 ARS 抗体陽性例のうち一定の患者は重複症候群あるいは全身性強皮症と診断されることが明らかになったが、全身性強皮症単独であることは比較的稀であり、大半は重複症候群であると考えられた。今後、疾患レジストリなどの積極的な活用により、本邦患者の特徴をさらに明らかにしていく必要がある。

## A. 研究目的

全身性強皮症は、自己免疫異常を背景として、皮膚硬化をはじめとする種々の線維性硬化性変化や血管障害を呈する疾患である。本症では、血清学的に疾患特異的な自己抗体が高頻度に出現することが大きな特徴の一つであり、そのような抗体に抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 Th/To 抗体、抗 U3RNP 抗体などがある。全身性強皮症は膠原病の一つに分類され、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性筋炎・皮膚筋炎などの他の膠原病と併存し、いわゆる重複症候群の病像を呈することもある。特に、筋炎との合併はしばしば認められ、全身性強皮症と筋炎の合併例では、抗 U1RNP 抗体、抗 Ku 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 RuvBL 抗体などが検出されることが多い。

抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase: ARS) 抗体は、抗 Jo-1 抗体をはじめとして、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体、抗 OJ 抗体など 9 種類の自己抗体の総称であり、臨床的には、間質性肺疾患、筋炎、レイノー現象、発熱、メカニクスハンドなどの症状を呈することが多く、一般には炎症性筋疾患や間質性肺疾患の血清学的マーカーになると考えられており、「抗 ARS 抗体症候群 (抗合成酵素症候群)」という疾患名も提唱されているが、従来からの診断名を用いると多発性筋炎、皮膚筋炎、間質性肺炎などの診断となることが多い。しかしながら、一部の患者は手指などをはじめとして皮膚硬化を呈する場合があり、その際に全身性強皮症の診断になることがある。

そこで、抗 ARS 抗体陽性患者において、どのような頻度で全身性強皮症と診断されるのかについて文献的な検討を行った。

## B. 研究方法

PubMed を用いて、2000 年以降に英文で出版された抗 ARS 抗体陽性患者のコホート研究を探索した。その中で強皮症の診断について記載のある論文を抽出して、集計を行った。

## C. 研究結果

抗 ARS 抗体陽性患者における臨床診断あるいは症状が記載されている論文として 5 編が抽出された。

Vansca らは、ハンガリーの 169 例の筋炎 (130 例は筋炎単独、39 例が筋炎と他の重複症候群) において、抗 Jo-1 抗体陽性例は 24 例が筋炎単独、7 例が重複症候群で、そのうち 2 例が全身性強皮症であったが、3 例の抗 PL-7 抗体陽性例には全身性強皮症の重複はいなかったことを報告している。しかしながら、この研究には、筋炎をもっていない例はもともと含まれていない (Vansca et al. Joint Bone Spine 2010)。

Dugar らは、オーストラリアのレジストリにおいて、抗 ARS 抗体 (抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、または抗 PL-12 抗体) 陽性と判定された 42 例 (Jo-1: 37 例、PL-7: 4 例、PL-12: 1 例) のうち、10 例が重複症候群の診断であり、そのうち 3 例が強皮症との重複であったと報告している (Dugar et al. Intern Med J. 2011)

Hervier らは、フランスの 8 大学において、233 例の抗 ARS 抗体（抗 Jo-1 抗体 160 例、抗 PL-7 抗体 25 例、抗 PL-12 抗体 48 例）陽性患者を検討し、強皮症を示唆する臨床所見は、全体の 28%（65 例）に認められたことを報告している。抗体別には、抗 Jo-1 抗体の 24%、抗 PL-12 抗体の 38%、抗 PL-7 抗体の 32%であった。なお、抗トポイソメラーゼ I 抗体あるいは抗セントロメア抗体は全体の 5%に陽性であった。（Hervier et al. *Autoimmun Rev.* 2012）

Hamaguchi らの日本人における報告では、166 例の抗 ARS 抗体陽性患者（抗 Jo-1 抗体 59 例、抗 PL-7 抗体 30 例、抗 PL-12 抗体 19 例、抗 EJ 抗体 38 例、抗 KS 抗体 13 例、抗 OJ 抗体 8 例）の中で、強皮症単独の診断は抗 Jo-1 抗体の 2%、抗 PL-12 抗体の 11%、抗 EJ 抗体の 3%、抗 KS 抗体の 15%にあり（抗 PL-7 抗体の 0%抗 OJ 抗体の 0%）、それ以外に重複症候群と診断された例も存在する。（Hamaguchi et al. *PLOS One.* 2013）

米国の Aggarwal らの報告では、202 例の抗 ARS 抗体陽性患者（抗 Jo-1 抗体 122 例、抗 PL-7 抗体 25 例、抗 PL-12 抗体 35 例、抗 EJ 抗体 9 例、抗 KS 抗体 6 例、抗 OJ 抗体 5 例）の中で、初診時に重複症候群あるいは未分化膠原病と診断された例は、抗 Jo-1 抗体の 17%と抗 Jo-1 抗体以外の 47.5%に認められたが、全身性強皮症と診断された例はどちらの群にもいなかった。（Aggarwal et al. *Ann Rheum Dis.* 2014）

一方、全身性強皮症患者における抗 ARS 抗体の陽性率としては、Nakashima らが、酵素抗体法による抗 ARS 抗体検出の多施設試験を行い、日本人患者において 70 例の全身性強皮症患者の 2 例（2.8%）に陽性であったことを報告している。（Nakashima et al. *PLOS One.* 2014）

## D. 考 察

抗 ARS 抗体陽性例のコホート研究の文献的検討により、抗 ARS 抗体陽性例のうち一定の患者は重複症候群あるいは全身性強皮症と診断されることが明らかになった。しかしながら、これらの研究は、人種の違いはもちろんのこと、患者の選択バイアス、抗 ARS 抗体の検出方法の違いやその信頼性、抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体以外の抗 ARS 抗体を検討していない報告もある上、それぞれの疾患の診断基準なども異なっているため、一概に比較あるいは合計することはできないと考えられる。今後、特に本邦において疾患レジストリを整備して、さらなる症例の集積による検討が必要であると考えられる。

## E. 結 論

抗 ARS 抗体陽性例のうち、一定の患者は重複症候群あるいは全身性強皮症と診断されることが明らかになったが、全身性強皮症単独であることは比較的稀であり、大半は重複症候群であると考えられた。今後、疾患レジストリなどの積極的な活用により、本邦患者の特徴をさらに明らかにしていく必要があると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Okiyama N, Fujimoto M. Cutaneous manifestations of dermatomyositis characterized by myositis-specific autoantibodies. *F1000Res*. 2019;8:1951.
2. Ogawa T, Okiyama N, Takamuki R, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Fujisawa Y, Fujimoto M. Juvenile case of multiple morphea profunda resulting in joint contracture that was successfully treated with cyclosporin A: A case report and review of the published works. *J Dermatol*. 2019;46:354-357
3. Oya K, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Taguchi S, Fujimoto M, Okiyama N. Pregnancy triggers the onset of anti-transcriptional intermediary factor 1 $\gamma$  antibody-positive dermatomyositis: a case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 26. pii: kez527.

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

## 当科における、抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症の検討

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	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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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講座 教授

### 研究要旨

全身性強皮症と多発性筋炎/皮膚筋炎は合併することがあるが、本研究では多発性筋炎/皮膚筋炎の特異的自身抗体である抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症の患者の検討を行った。全身性強皮症患者 195 例のうち 6 例(2.6%)で抗 ARS 抗体が陽性であり、臨床所見や検査所見についてまとめた。

### A. 研究目的

多発性筋炎/皮膚筋炎の特異的自身抗体である抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症の特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

2007 年から 2018 年までの 12 年間に当科で全身性強皮症と診断された患者のうち、抗 ARS 抗体陽性の症例を抽出し臨床所見や検査所見の検討を行った。

### C. 研究結果

全身性強皮症 195 例のうち抗 ARS 抗体陽性の症例は 6 例(2.6%)だった。全て女性、年齢は 19-68 歳(中央値 44 歳)、全て limited 型、レイノー 4 例、指趾潰瘍 0 例、筋炎 2 例、間質性肺炎 5 例、腎病変 0 例、消化管病変 0 例(不明 1 例)、心病変 0 例、肺高血圧症 0 例、甲状腺疾患(橋本病) 1 例(不明 2 例)だった。抗 ARS 抗体の内訳は J0-1 抗体 3 例、PL-7 抗

体 2 例、不明 1 例だった。抗 ARS 抗体以外の自己抗体はセントロメア抗体 1 例、Sc1-70 抗体 0 例、RNA-ポリメラーゼ III 抗体 0 例、SSA 抗体 4 例、SSB 抗体 1 例、U1-RNP 抗体 1 例でみられた。全身性強皮症以外の膠原病は多発性筋炎/皮膚筋炎 3 例、関節リウマチ 1 例、混合性結合組織病 1 例の合併がみられた。悪性腫瘍は 1 例で合併がみられ、胃癌と腎癌を合併していた。

同期間に抗 ARS 抗体陽性の多発性筋炎/皮膚筋炎と診断された 12 例のうち全身性強皮症を合併したのは 2 例(16.7%)だった。以上の結果を表 1 に示す。

#### D. 考 察

抗 ARS 抗体陽性の全身性強皮症は女性で limited 型が多く、間質性肺炎の合併も多い可能性があった。SSA 抗体陽性だが、シェーグレン症候群の合併例はみられなかった。

#### E. 結 論

全身性強皮症単独で抗 ARS 抗体陽性を呈した症例はみられなかった。

#### G. 研究発表

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

表 1 発症の契機

表 1 抗ARS抗体陽性のSSc症例

症例	年齢	性別	病型	SSc特異的 自己抗体	抗ARS抗体 詳細	間質性肺炎	悪性腫瘍
1	58	F	limited	-	不明	-	-
2	32	F	limited	centromere	PL-7	+	-
3	55	F	limited	-	Jo-1	+	-
4	33	F	limited	-	PL-7	+	-
5	68	F	limited	-	Jo-1	+	胃癌、腎癌
6	19	F	limited	-	Jo-1	+	-

## 全身性強皮症に関する臓器別重症度調査の集計

研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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	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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
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	熊本大学大学院生命科学研究部免疫・アレルギー・血管病態学寄附講座 特任助教
協力者	澤村創一郎	熊本大学病院褥瘡対策室 診療助手
協力者	宮村智裕	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 大学院生
協力者	石松翔子	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 大学院生
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講座 教授

### 研究要旨

2017年に改訂された、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関して、全国アンケート調査を実施した。日本皮膚科学会の研修施設である654施設、および日本リウマチ学会教育施設である592施設を対象に、症例調査用紙とアンケート用紙を郵送した。過去5年間の症例数および重症度について実態調査を行った。

#### A. 研究目的

新たに改訂された、診断基準と診療ガイドラインの認知度、活用度を調査し、将来的に普及させるための方策、また改善点を明らかにすることを目的とする。さらに、実際の全身性強皮症の症例数や重症度の全国調

査は初めてとなるため、患者数のみならず、臓器別の症状の頻度や指定難病の認定基準の課題も明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

研究班にて、症例調査用紙(表1)を作成



した。次に、日本皮膚科学会の研修施設である 654 施設および日本リウマチ学会の研修施設である 592 施設へ郵送した。返送にて、症例数と重症度について集計を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は熊本大学医学部付属病院倫理委員会より承諾されている。

## C. 研究結果

### 1. 症例数調査 (図 1)

日本皮膚科学会研修施設(皮膚科施設)では、654 施設中 221 施設(回答率 34%)から返答があり、過去 5 年間の症例数は 2322 例であった。その内、診断基準(表 2)を満たした症例数は、2016 例で、感度は 86.8%であった。一方、日本リウマチ学会研修施設(リウマチ科施設)では、592 施設中 115 施設(回答率 19%)から回答があり、過去 5 年間の症例数は 2361 症例であった。その内、診断基準を満たした症例数は 1879 症例で、感度は 79.6%であった。

### 2. 重症度調査 (図 2)

診断基準を満たした症例の内、重症度分類(表 3)で 2(moderate)以上と診断された臓器別の症例数は、皮膚科施設では、①皮膚硬化;787 例(39.0%)、②肺病変;368 例(18.3%)、③心臓病変;78 例(3.9%)、④腎病変 101 例(5.0%)、⑤(1)上部消化管病変;667 例(33.1%)、(2)下部消化管病変;54 例(2.68%)、⑥全身一般;50 例(2.5%)、⑦関節;118 例(5.9%)、⑧肺高血圧症;91 例(4.5%)、⑨血管病変;353 例(17.5%)であった。また、リウマチ科施設では、①皮膚硬化;967 例

(51.5%)、②肺病変;448 例(23.8%)、③心臓病変;160 例(8.5%)、④腎病変 209 例(11.1%)、⑤(1)上部消化管病変;503 例(26.8%)、(2)下部消化管病変;92 例(4.9%)、⑥全身一般;157 例(8.4%)、⑦関節;203 例(10.8%)、⑧肺高血圧症;140 例(7.5%)、⑨血管病変;396 例(21.1%)であった。

以上の結果をまとめると、皮膚科施設、リウマチ科施設ともに、皮膚硬化の頻度が最も高かった。次に、上部消化管病変、肺病変、血管病変の順に頻度が高かった。

## D. 考 察

過去 5 年間に全身性強皮症と診断した症例数調査では、皮膚科施設;2322 症例とリウマチ科施設;2361 症例で、ほぼ同等数であった。また、診断基準を満たした症例数は、皮膚科施設;2016 症例(87%)とリウマチ科施設;1879 症例(80%)であり、リウマチ科施設では、皮膚硬化はないが、診断基準(表 2)の小基準である、爪郭部毛細血管異常や、両側下肺野の間質陰影、特異自己抗体を認める症例が多く含まれていると推測される。次に、重症度調査は診断基準を満たす症例での、重症度分類で 2(moderate)以上と診断された症例の割合を臓器別に集計した。皮膚科施設、リウマチ科施設ともに、皮膚硬化の頻度が最も高かった。リウマチ科施設で、皮膚硬化と肺病変の割合が高く、線維化病態の重症度が高いと考えられた。リウマチ科施設でも皮膚潰瘍や壊疽などの血管病変の重症度は高く診療科による差異はみられなかった。一方で、全体に心臓病変、肺高

血圧症、下部消化管病変の頻度は低く、診断後 5 年以内であり早期例が多く含まれていた可能性が考えられた。また、全身一般や関節の頻度も低い結果だったが、認定基準に含まれていないため、診療の現場では見逃されている可能性もあり、正しく評価されていないことも推察された。

## E. 結 論

全身性強皮症と診断した症例数と、重症度分類で 2 (moderate) 以上と診断された症例数の臓器別分布は皮膚科施設とリウマチ科施設では、ほぼ同様の分布であった。しかしながら、全身性強皮症の全国調査は初回であったため、回答率は低い結果であった。

重症度分類で 2 (moderate) 以上の頻度が高かった皮膚硬化、上部消化管病変、肺病変

は認定基準に含まれているが、血管病変は認定基準に含まれておらず、今後の助成の認定基準の課題と考えられた。また、同様に認定基準に含まれていない全身一般や関節についても、より正確な評価が必要と思われた。

## 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：なし

## 表1 症例調査用紙

●数字を記入ください。

- ・過去5年間に貴科で本症と診断した症例数 ( )

そのうち、

- ・厚労省診断基準(表1)を満たした症例数 ( )
- ・厚労省診断基準(表1)を満たし、重症度分類(表2)で2(moderate)以上と診断された

実際の症例数

- ① 皮膚 ( )
- ② 肺 ( )
- ③ 心臓 ( )
- ④ 腎 ( )
- ⑤ 消化管 (1)上部消化管 ( )、(2)下部消化管 ( )
- ⑥ 全身一般 ( )
- ⑦ 関節 ( )
- ⑧ 肺高血圧症 ( )
- ⑨ 血管 ( )

## 表 2 診断基準

### 大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

### 小基準

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

### 除外基準

以下の疾患を除外すること

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

### 診断の判定

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

### 注釈

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

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

\*3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

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

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

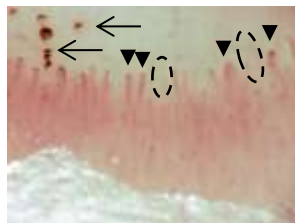
図 1. 爪上皮出血点



図 2. capillaroscopy 像  
健常人



全身性強皮症



全身性強皮症

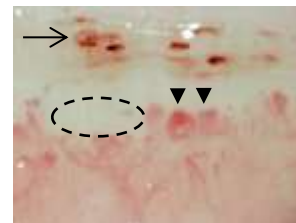


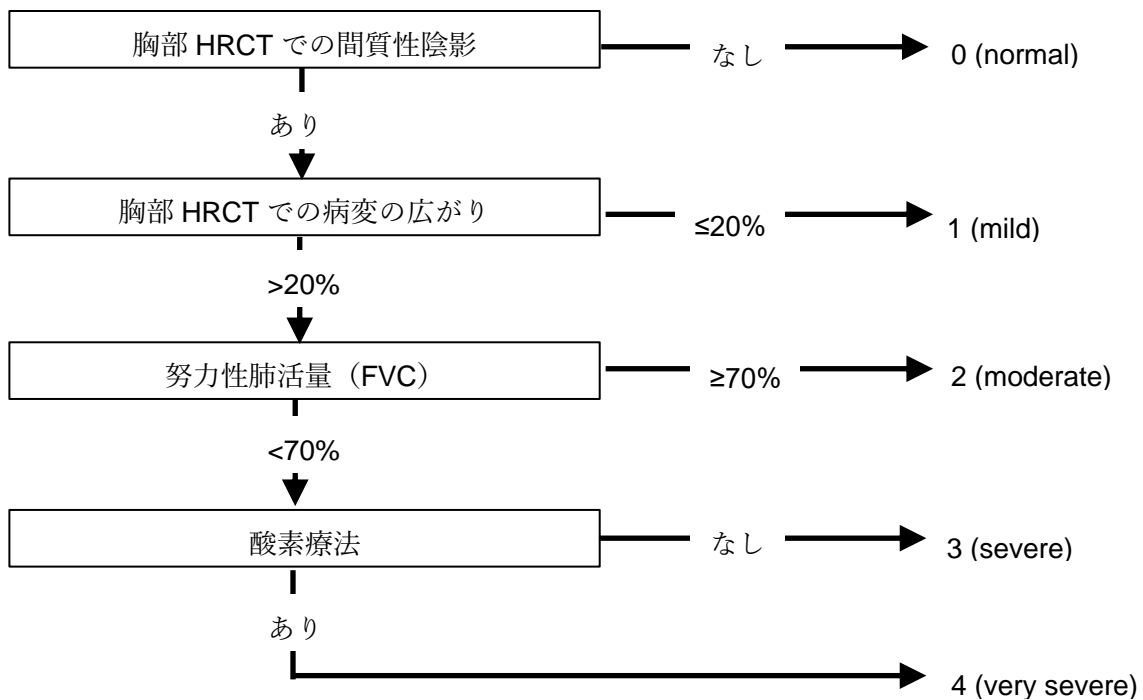
表 3 重症度分類

① 皮膚硬化

mRSS

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

② 肺病変



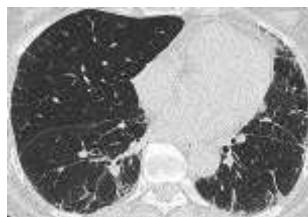
胸部 HRCT による病変の広がりの評価法

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

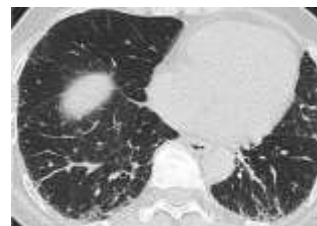
Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54



1) 大動脈弓上部



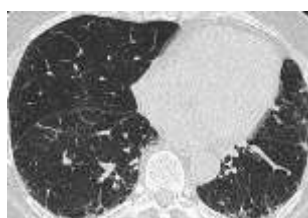
3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上



2) 気管分岐部



4) スライス 3) と 5) の中間

### ③ 消化管病変

#### (1) 上部消化管病変

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

#### (2) 下部消化管病変

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

### ④ 腎病変

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

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

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

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

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

Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

⑤ 心臓病変

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率(EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	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。

⑥ 全身一般

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

---

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

---

## ⑦ 関節

各関節の正常可動域:手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

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

次に各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度

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

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

## ⑧ 肺高血圧症

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

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



⑨ 血管病変

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

\*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

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

# 症例数

過去5年間に貴科で本症と診断した症例数と  
そのうち厚労省診断基準を満たした症例数

皮膚科学会 221施設 (34%)

リウマチ学会 115施設 (19%)

診断症例 2322例

診断基準を満たした症例 2016例

診断症例 2361例

診断基準を満たした症例 1879例

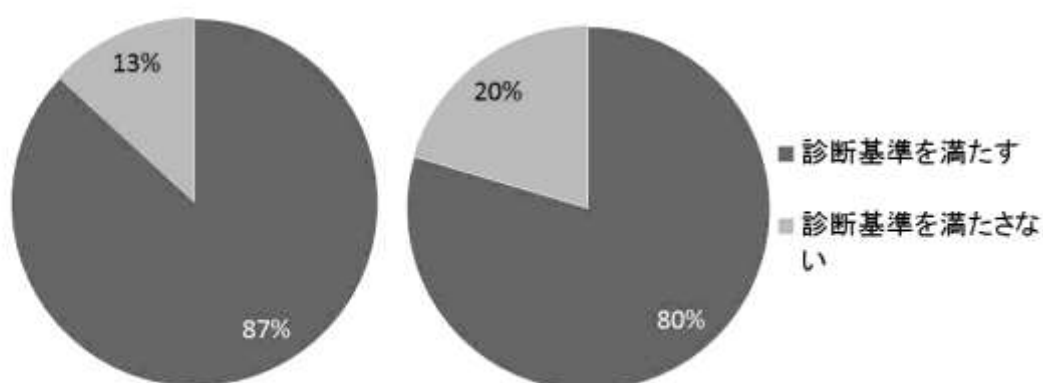


図1. 日本皮膚科学会研修施設（皮膚科施設）と日本リウマチ学会研修施設（リウマチ科施設）を対象に、過去5年間に本症と診断した症例数とそのうち厚労省診断基準を満たした症例数の調査結果

# 重症度

診断基準を満たした症例の中で、重症度分類で2(moderate)以上と診断された症例の割合

皮膚科学会 221施設

リウマチ学会 115施設



図2. 診断基準を満たした症例の中で、重症度分類で2(moderate)以上と診断された症例の割合を臓器別に集計した結果

分母を症例数とし、複数の臓器病変で2(moderate)以上となる症例も含まれている。

## 全身性強皮症患者における心臓病変重症度分類の有用性の検討

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	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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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	ムフトラブツス	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 大学院生
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講座 教授

### 研究要旨

2016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、心臓病変の重症度分類はNYHA分類を基本として、心電図及び心エコー所見を加味して定められているが、これが予後予測に有用であるかどうかは定かではない。そこで、心臓病変重症度分類がその後の心臓イベント発生の予測因子になるかどうかを検討するため、1994年8月から2015年5月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を受診して全身性強皮症(SSc)と診断された354人について、初回心エコー施行日をもとに重症度分類を行い、重症度がその後の心臓イベント発生と関係するかどうかを後ろ向きに検討した。初回心エコーの時点で重症度0が209人、1が133人、2が10人、3が2人、4が0人であり、観察期間中に42の心臓イベントが発生した。多変量解析の結果、間質性肺疾患の合併がないこと、及び左房径とともに、心臓病変重症度分類は心臓イベント発生の独立した予測因子であることが明らかとなった(順に  $p=0.005$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.007$ )。よって、全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は、予後予測の指標として有用であると考えられた。

## A. 研究目的

2016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、心臓病変の重症度分類は表1の通りNYHA分類を基本として、心電図及び心エコー所見を加味したものとなっているが、これが予後予測に有用であるかどうかは定かではない。このため、心臓病変重症度分類がその後の心臓イベント発生の予測因子になるかどうかを検討するため、今回の検討を行った。

## B. 研究方法

1994年8月から2015年5月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を受診して全身性強皮(SSc)と診断された401人のうち、診療情報が入手不能であった2人、及び重症度分類が評価不能であった45人を除く354人について、初回心エコー日をもとに心臓病変重症度分類を行った。心臓イベントを「左心疾患で循環器内科専門医にコンサルトの上、治療を必要とした例」と定義し、2018年1月末までの観察期間の間に発生した心臓イベントを抽出し、重症度分類別の心臓イベント発生率、及び心臓イベント発生の予測因子について検討した。本研究においては、肺動脈性肺高血圧症もしくは間質性肺疾患に伴う肺高血圧症の発症は心臓イベントとしては扱わなかった。

なお、ガイドライン上拡張障害は「拡張早期左室流入波(E波)と僧房弁輪速度(e'波)の比 $E/e' > 15$ 」により定義されるが、初回心エコー時に $E/e'$ を測定されている症例がほとんどなかったため、本研究における拡張障害は「左

室弛緩遅延( $E/A \leq 1$ 及び左室流入血流減速時間(DcT)  $> 240ms$ )、もしくは拘束型左室流入波形( $E/A > 2$ , もしくは  $E/A \leq 1$ かつ  $DcT \leq 140ms$ )」により定義した。

## C. 研究結果

患者背景は表2の通りで、病型分類(びまん性皮膚硬化型/限局性皮膚硬化型/オーバーラップ症候群)に重症度による差は認めなかった。自己抗体も表3に示す通り重症度による差は認めなかった。

心電図所見は表4、心エコー所見は表5の通りで、心エコー上左房径及びRVSPは重症度が高くなるにつれて有意に拡大し、拡張障害は重症度1で最も多く認めた。血液検査所見は表6に示すとおりで、BUNが重症度0もしくは1に比して2もしくは3で高く、アルブミンは重症度2で最も低かった。また、ESRは重症度が上がるにつれて高値であった。その他のパラメーターについては重症度による差は認めなかった。

観察期間内に42人で心臓イベントが発生した。発生した心臓イベントの内訳は下記の通り。

- ・心不全(n=11)
- ・抗不整脈薬投与(n=14)
- ・ペースメーカーもしくはカテーテルアブレーション(n=3)
- ・冠動脈血行再建(n=5)
- ・EF 50%未満への低下(n=2)
- ・除細動器付心臓再同期療法(n=1)
- ・大動脈弁置換(n=3)

- ・閉塞性肥大型心筋症(n=1)
- ・左心性心疾患による肺高血圧症(n=2)

ここで、心臓イベント発生を予測する因子を検討したところ、単変量解析では年齢、心臓病変重症度、心拍数、心電図異常、間質性肺疾患が存在しないこと、ESR, eGFR, 左房径, E/A, RVSP が有意な因子であった(表 7)。これらの因子について、年齢を調整因子として多変量解析を行ったところ、間質性肺疾患が存在しないこと(p=0.005, HR 0.369, 95%CI 0.185-0.734), 左房径(p=0.019, HR 1.081, 95%CI 1.013-1.154)と並んで、心臓病変重症度分類(p=0.007, HR 2.219, 95%CI 1.238-3.979)が心臓イベント発生の独立した予測因子であることが明らかとなった(表 8)。

#### D. 考 察

今回の研究で、全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は予後予測の指標として有用であることが明らかとなった。一般に心不全の予後を予測するパラメーターとしては、NYHA 分類が簡便であり汎用されている。最新の全身性強皮症診療ガイドラインにおいては、そこに心電図及び心エコー所見を加えることで、より確度の高い予後予測ができることを期待したわけだが、今回の検討ではまさに期待通りの結果となった。

一方で、強皮症患者における心臓病変として頻度が高く重要視されている拡張障害については、本研究で検討した心エコーが施行された時期が古かったという背景はあるものの、診断をするために必要なパラメーター(E/e')

がほとんど計測されていないという問題点も明らかとなった。本研究では E/A 及び DcT を用いて拡張障害を定義することにより重症度分類を行ったが、重症度分類をより簡便に行うため、分類に用いるパラメーターについては再考の余地があるかもしれない。今回の検討では左房径が予後予測因子となることが明らかになったが、拡張障害を生じると通常左房拡大を伴ってくることは広く知られた事実であるので、今後は左房拡大をパラメーターとして加えた重症度分類を検討していきたい。

#### E. 結 論

全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は予後予測の指標として有用と考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- ・第 83 回日本循環器学会学術集会

ムンフトール プレブスレン、波多野 将、牧尚孝、吉崎 歩、浅野 善英、佐藤 伸一、小室 一成、「全身性強皮症患者における心臓病変重症度分類の有用性の検討」

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得 なし

##### 2. 実用新案登録 なし

##### 3. その他 なし

表 1. 心臓病変の重症度分類

表 1.

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率 (EF)
0 (normal)	(心疾患)なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NYHA I度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NYHA II度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NYHA 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)	NYHA 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)と僧房弁輪速度(e'波)の比E/e' >15を拡張障害と定義する。

表 2. 患者背景

表 2.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
女性	196 (93.8%)	122 (91.7%)	9 (90.0%)	1 (50.0%)	-	0.11
年齢(歳)	51.7±12.7	60.6±13.9	62.2±12.9	56.5±6.3	-	<0.0001
罹病期間、年間	3.0±5.1	4.8±8.0	6.8±7.3	4.2±5.9	-	0.03
NYHA分類 非該当/1/2/3	209/0/0/0	0/133/0/0	0/0/10/0	0/0/1/1	-	<0.0001
間質性肺疾患あり	64 (32.2%)	39 (31.0%)	6 (60.0%)	1 (50.0%)	-	0.27
<b>病型分類</b>						
びまん皮膚硬化型 全身性強皮症(dcSSc) (n=150)	90 (43.1%)	54 (40.6%)	5 (50.0%)	1 (50.0%)	-	0.94
限局皮膚硬化型 全身性強皮症(lcSSc) (n=184)	110 (52.6%)	68 (51.1%)	5 (50%)	1 (50.0%)	-	0.76
オーバーラップ症候群 (n=20)	9 (4.3%)	11 (48.3%)	0	0	-	0.42

表3. 患者背景—自己抗体

表3.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
ANA positive	193 (92.3%)	120 (90.2%)	9 (90.0%)	2 (100%)	-	0.61
Scl 70 positive	67 (32.1%)	36 (27.1%)	3 (30.0%)	1 (50.0%)	-	0.54
Anti-centromere antibody positive	83 (39.7%)	58 (43.6%)	3 (30.0%)	1 (50.0%)	-	0.72
RNA polymerase III positive	13 (6.75%)	12 (8.5%)	2 (20.0%)	0	-	0.18

表4. 心電図所見

表4.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
心拍数(bpm)	71.4±11.0	72.8±13.4	76.6±19.5	68.0±0.1	-	0.46
不整脈もしくは 伝導異常あり	0 (0%)	35 (26.3%)	4 (40.0%)	1 (50.0%)	-	<0.0001
心房細動	0 (0%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.34
上室性期外収縮	0 (0%)	9 (6.8%)	1 (10.0%)	0 (0%)	-	0.001
発作性上室性頻拍	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.64
心室性期外収縮	0 (0%)	7 (5.3%)	1 (10.0%)	0 (0%)	-	0.005
I度房室ブロック	0 (0%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.40
洞不全	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.64
左脚前枝ブロック	0 (0%)	4 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.08
完全右脚ブロック	0 (0%)	5 (3.8%)	2 (20.0%)	0 (0%)	-	<0.0001
不完全右脚ブロック	0 (0%)	4 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0.08
その他	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	-	0.40



表5. 心エコー所見

表5.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
左房径	33.4±4.6	35.7±5.9	38.6±6.2	41.0±8.5	-	<0.0001
心室中隔	8.2±1.3	9.1±1.4	9.3±1.3	8.4±0.5	-	<0.0001
心室後壁厚	8.0±1.2	8.8±1.5	9.2±2.3	8.4±0.5	-	<0.0001
左室拡張末期径	44.7±4.0	43.0±5.4	43.4±5.6	54.5±3.5	-	0.07
左室収縮末期径	27.2±3.8	25.5±4.1	24.9±4.3	37.5±10.6	-	0.02
左室駆出率	69.7±6.7	71.6±6.8	73.0±6.0	58.0±21.2	-	0.07
E/A	1.3±0.4	0.9±0.4	1.3±1.0	1.2±0.1	-	<0.0001
拡張障害	0 (0%)	59 (44.0%)	2 (20.0%)	0 (0%)	-	<0.0001
RVSP	29.4±5.7	31.1±7.5	54.8±35.9	68.0	-	<0.0001
三尖弁閉鎖不全 (≥II°)	0 (0%)	7 (5.3%)	3 (30.0%)	1 (50.0%)	-	0.001

表6. 血液検査所見

表6.

重症度分類 (n=354)	0 n=209	1 n=133	2 n=10	3 n=2	4 n=0	P value
Total bilirubin	0.5±0.2	0.5±0.2	0.5±0.1	0.9±0.3	-	0.07
BUN	13.5±4.1	14.1±4.0	26.3±24.3	22.8±5.7	-	<0.0001
eGFR	81.1±19.3	74.3±21.1	66.3±34.4	68.0±9.1	-	0.006
Creatinine	0.7±1.1	0.6±0.2	1.3±1.7	0.7±0.1	-	0.17
Albumin	4.1±0.6	4.0±0.3	3.7±0.6	4.1±0.3	-	0.02
GOT	24.5±27.4	24.2±8.8	32.6±42.9	25.5±4.9	-	0.74
GPT	18.8±15.4	18.4±11.2	17.3±17.7	21.0±4.2	-	0.97
Hemoglobin	15.5±36.0	12.8±1.2	12.6±2.4	14.3±1.7	-	0.85
RBC	435.7±48.9	429.7±41.9	418.3±58.8	428.5±51.6	-	0.49
RDW	13.9±1.8	13.8±1.2	14.8±1.7	13.7±0.4	-	0.28
ESR	21.5±16.8	27.1±20.2	41.0±36.0	45.5±58.6	-	0.001

表 7. 単変量解析

表7.

Predictors of cardiovascular events	HR	95%CI	P value
年齢	1.047	1.018-1.076	0.001
性別	1.373	0.488-3.863	0.548
心臓病変重症度	2.652	1.754-4.009	<0.001
心拍数	1.023	1.002-1.044	0.033
心電図異常	1.360	0.741-2.493	0.321
間質性肺炎	0.458	0.245-0.859	0.015
抗Topo-1抗体	0.595	0.323-1.098	0.097
抗セントロメア抗体	1.210	0.636-2.302	0.561
抗RNAポリメラーゼ抗体	0.683	0.210-2.221	0.526
Hb	0.901	0.708-1.145	0.393
RDW	1.110	0.965-1.276	0.144
ESR	1.015	1.003-1.027	0.013
eGFR	0.976	0.963-0.990	0.001
ALB	0.531	0.238-1.186	0.122
左房径	1.126	1.064-1.192	<0.001
LVDd	1.015	0.953-1.081	0.651
LVEF	0.985	0.945-1.028	0.492
E/A	0.231	0.094-0.570	0.001
RVSP	1.030	1.007-1.053	0.011

表 8. 多変量解析

表8.

Predictors of cardiovascular events	P value	Adjusted HR by age	95% CI
年齢	0.146	1.024	0.992-1.057
重症度	0.007	2.219	1.238-3.979
間質性肺炎	0.005	0.369	0.185-0.734
左房径	0.019	1.081	1.013-1.154

# 本邦における全身性強皮症早期例の臨床症状と検査データの推移

## -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 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学 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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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 診療准教授
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	宇都宮慧	福井大学医学部皮膚科学 医員
協力者	尾山徳孝	福井大学医学部皮膚科学 医員
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講座 教授

## 研究要旨

全身性強皮症の臨床経過には人種差があり、海外の報告とは異なる可能性がある。そこで臨床上問題となる発症から3年以内の発症早期に多施設で登録された207例の日本人強皮症患者を対象に、7年後までの経過を解析した。登録時の臨床病型はびまん皮膚硬化型が150例、限局皮膚硬化型が57例であった。Modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)の平均は18.3で、67.4%で間質性肺炎を伴っていた。観察期間中、83.4%がステロイドや免疫抑制剤、87.9%が循環改善薬で加療され、mRSSは登録から1年後には有意に改善しながら、その後も増悪はみられなかった。しかし、開口や手指の屈曲、伸展に関する指標は観察期間中に大きな変化はなく、指尖潰瘍や間質性肺炎を合併する症例は経時的に少しずつ増加し、%VC、%DL<sub>CO</sub>などの肺機能や身体機能を反映するHAQ-DIはやや増悪傾向であった。自然経過や免疫抑制療法により皮膚硬化は改善するものの、身体機能や臓器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た。

## A. 研究目的

器の線維化と血管障害を生じる自己免疫疾患であ

る。皮膚硬化による手指の関節拘縮や指尖潰瘍、間質性肺炎などの内臓病変により身体機能が障害される。

特に間質性肺炎は強皮症の約半数、肺動脈性肺高血圧症は20%に合併し予後因子となる。免疫抑制療法や循環改善薬などによる治療が行われるが、いまだ十分な効果が得られる治療方法は確立されていない。

強皮症患者では大半の症例で発症から3年以内に皮膚硬化が進行し、重篤な内臓合併症が生じる。その後は自然経過で皮膚硬化は改善する傾向にあるが、関節拘縮や内臓や血管の障害が残存しやすい。したがって、実臨床においては病勢の進行を適切に予測して治療を開始することが、のちに生じる障害を抑えるために重要である。特に臨床問題となる発症早期のびまん皮膚硬化型全身性強皮症や間質性肺炎を伴う症例では留意する必要がある。

強皮症の臨床経過は人種差や民族差があることが多数報告されており、日本人における臨床症状や検査所見の推移は海外の報告とは異なる可能性が高い。日本人患者の臨床経過の特徴を把握することで、より適切な治療を行うことができると考えられる。SScは比較的稀な疾患であるため、多数の臨床研究機関で症例を集積する共同研究を行い、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の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1年ごとに追跡した。その中で我々は、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報告してきた<sup>1-3)</sup>。しかし、詳細な臨床所見の経過についてはいまだ検討できていない。そこで今回は、登録から2年以上経過を追跡しえた症例を対象に、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

金沢大学医学部附属病院、北里大学医学部附属病院、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の計10施設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、登録開始時には患者や家族に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、同施設で厳重に管理された。

### 2) 対象

登録の対象は、1980年ACR分類予備基準で全身性強皮症の診断を満たし、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）、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)]とした。2002年1月以降に該当施設を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。

登録項目中、以下の項目を今回の解析に用いた：性別、登録時の年齢、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)、全身性強皮症の病型、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、指尖部陥凹性瘢痕の有無、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、上部消化管逆流症状の有無、不整脈の有無、腎機能障害の有無、関節病変の有無、%VC値、%DLco値、血清KL-6値、血清SP-D値、ステロイド投与の有無と投与量、シクロフォスファミド投与の有無、その他の免疫抑制剤投与の有無、循環改善薬の有無。

## C. 研究成果

初回登録から最長7年後まで、最低2年以上臨床データを追跡できた207症例を対象として経時的に検討した。登録時の患者情報(図1)として女性が76.3%と多く、平均発症年齢は50.4 ± 16.7歳、抗トポイソメラーゼI抗体陽性率は58.9%、抗セントロメア抗体は10.6%で陽性であった。平均のmRSSは18.3 ± 0.3、67.4%で間質性肺疾患を合併し、びまん皮膚硬化型SScは72.5%、指尖部潰瘍は18.0%で認められた。

登録時に57.5%の症例でステロイド内服、9.7%でシクロフォスファミドなどの多剤併用療法が行われていた。登録1年後では80%以上の症例でこれらの免疫

抑制療法が行われた。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剤を併用する症例が増加していた(図2)。内服ステロイドの用量は、登録時では18.0mg/dayであったが、1年後に10.4mg/day、2年後には8.3mg/dayと減量され、その後は7mg/day程度で維持された(図2)。血管病変に対してはプロスタサイクリン系薬剤、ホスホジエステラーゼ5阻害剤、エンドセリン受容体拮抗剤など血管拡張作用をもつ薬剤が投与されていた。登録時はプロスタサイクリン系薬剤単剤の投与が多く、経過につれて多剤を併用する症例が増加した(図3)。

登録時、びまん皮膚硬化型SScは72.5%であったが、2年後には80%を超えた(図4)。登録時の平均mRSSは $18.3 \pm 0.7$ であったが、1年後には $12.8 \pm 0.6$ と有意に低下し、以降も緩徐に低下がみられた。7年後には一部の症例の悪化のために平均値はやや上昇したが、全体として1年後の臨床症状の改善がその後の経過中も維持されていた(図5)。

手指の屈曲度(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4年間で距離が平均4.1 mm短くなり、比較的大きく改善した(登録時 vs. 4年後 =  $7.9 \pm 0.8$  mm vs.  $3.8 \pm 0.7$  mm;  $p < 0.05$ )。しかし、その後はやや増悪が見られ、7年後には $5.6 \pm 10.3$  mmであった(図5)。手の伸展(手を広げた際の母指から小指の距離)は、170 mm程度と経過中ほぼ横ばいであった(図5)。開口距離(開口時の上嘴唇から下嘴唇までの距離)は45 mm程度で観察期間を通してあまり変化は見られなかった(図5)。

間質性肺疾患の合併率は登録時に67.4%、7年後は81.1%と経時的にやや増加した(図6)。肺機能に関しては%VCが登録時から2年後までは95%程度であった。その後は緩徐に低下し、7年後では85%程度と初診時に比較して有意に低下した。また、%DLcoは5年後に低下がみられたものの、それ以後はほぼ横ばいで経過した(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 =  $1109.0 \pm 79.6$  U/ml vs.  $831.5 \pm 133.5$  U/ml)とSP-D(登録時 vs. 7年後 =  $209.7 \pm 14.0$  ng/ml vs.  $149.8 \pm 21.2$  ng/ml;  $p < 0.001$ )は経時的に低下が認められた(図7)。

身体機能の評価項目であるHAQ-DIは登録時から2年後にかけて有意差がないものの改善傾向を示した

が、その後は5年後をピークに再度増悪が見られた(登録時 vs. 5年後 =  $0.39 \pm 0.56$  vs.  $0.50 \pm 0.99$ ) (図8)。

血管障害に関する項目について、推定右室収縮気圧が上昇していた症例の割合は、登録時では10.8%、5年後の18.6%をピークとして、7年目後は17.1%と経時的にやや増加する傾向がみられた(図6)。過去1年間で生じた指尖潰瘍は登録時には18.0%であったが、7年後では28.6%へ増加した(図6)。また、指尖部陥凹性癬痕は登録時には40.3%で、7年後では49.0%と、経時的な増加を示した(図6)。

逆流性食道炎を含む上部消化管症状は登録時には48.5%で合併し、その後も同程度で推移した(図6)。不整脈の出現率は7年間を通じて6.0-8.6%であった。

腎クリーゼは経過中16例で生じた。登録時の腎機能障害は4.7%、7年後には8.0%で認められた(図6)。関節病変は経過中14.3-28.2%でみられた(図6)。

経過中に死亡した症例は17例(敗血症2例、細菌性肺炎2例、肺胞出血2例、間質性肺炎、血栓性血小板減少性紫斑病、腸管穿孔がそれぞれ1例、不明8例)であった。

## D. 考案

日本人の全身性強皮症207例の前向き経時的な臨床像の検討で、いくつかの傾向が確認された。

今回の検討では重症例を対象にしているために、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が半数以上を占め、抗セントロメア抗体陽性例は10%弱と少数であった。皮膚硬化や間質性肺疾患に対する治療として、大半の症例において経過中にステロイドや免疫抑制剤と循環改善薬が用いられていた。また、経過に伴いステロイドに免疫抑制剤を併用している症例が増加した。なお、2年後までにステロイドの内服量は減量されたにもかかわらず、その後は同じ程度で維持されていたことから、病勢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。また、治療効果のある症例は、治療開始後すぐにある程度のmRSSの改善がみられる。しかし、ステロイドや免疫抑制剤を継続されていたが、mRSSはほぼ横ばいとなり、ある程度の皮膚硬化は持続することが示された。日本人の早期重症例では皮膚硬化は治療に反応しにくい可能性も考えられる。この理由の一つ

として、欧米とは異なり、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。

mRSSは登録1年後には大きく改善し、その後も緩徐に減少ないし横ばいで推移していた理由として、ステロイドの初期投与量が多いためと考えられた。その他の皮膚硬化の指標では、手指の屈曲は継時的に改善が見られたものの、開口度や手指の伸展度には変化が見られなかった。

間質性肺炎は、登録時には70%程度の症例でみられ、その後も継時的に合併例は増加した。重症の間質性肺炎を有する症例は、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を施行される症例が多かった。一般的に間質性肺炎は全身性強皮症の予後規定因子であるが、今回の検討期間内では、間質性肺炎で死亡した症例は経過中1例のみであった。これらの免疫抑制療法により、血清中のKL-6やSP-Dは、経過に伴って低下傾向がみられた。しかしながら、%VCは経過とともに緩徐に低下する傾向があり、%DLcoも改善はみられなかった。このように肺機能は治療にも関わらず、徐々に増悪することが示唆された。日本人強皮症患者の発症初期の間質性肺炎では、呼吸機能は徐々に悪化することが少なくないことに注意する必要がある。

血管病変に関しては、大半の症例でプロスタサイクリン系薬剤を中心とするホスホジエステラーゼ5阻害剤、エンドセリン受容体拮抗薬などの循環改善薬が使用されていた。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年目以降に増加し、指尖潰瘍や指尖部陥凹性癬痕を伴う症例の割合も継時的に増加した。血管病変は徐々に悪化する可能性が示唆された。

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、その後は徐々に増悪した。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。

本検討は観察研究であるため、施設ごとに選択された治療法や使用薬剤に差があること、後期にはデータの欠損項目が多くなること、重症の間質性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、腎クリーゼの症例が少なく、それらの臨床経過や治療反応性を十分に評価できていないことが今回の検討の問題点である。

## 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ていた。

皮膚硬化の重症度を反映してmRSSや手指の屈曲などの一時的にはやや軽減するもの、その後はほぼ横ばいであった。また、間質性肺炎などの内臓病変やHAQ-DIに反映される身体機能は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。また、指尖部潰瘍や肺動脈性肺高血圧症（疑いを含む）などの血管病変を合併する症例は、経時的に増加することが示された。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

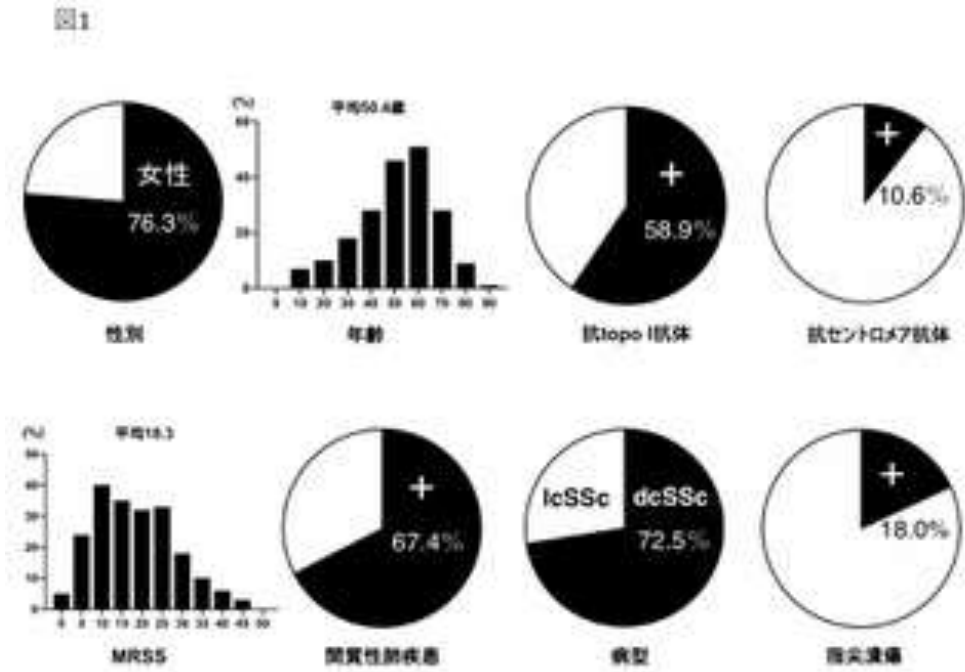


図2 免疫抑制療法の推移

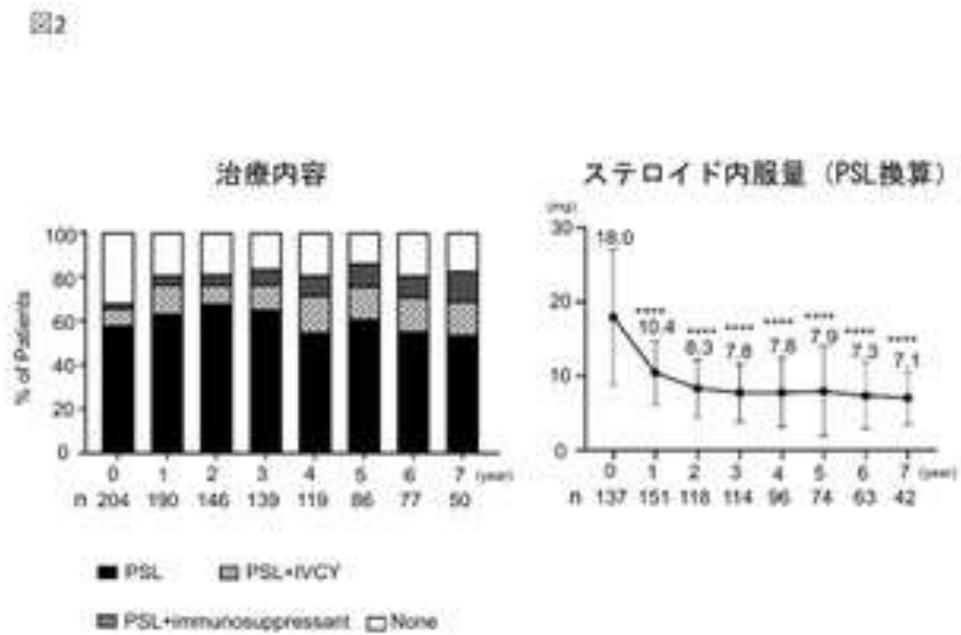


図3 血管障害に対する薬物治療の推移。ETRA, エンドセリン受容体拮抗薬; PDE5, ホスホジエステラーゼ5

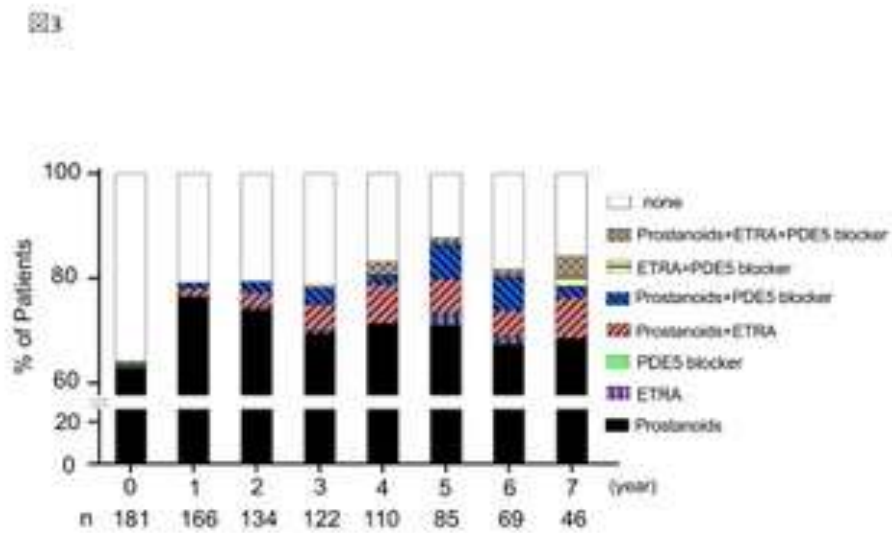


図4 病型の推移

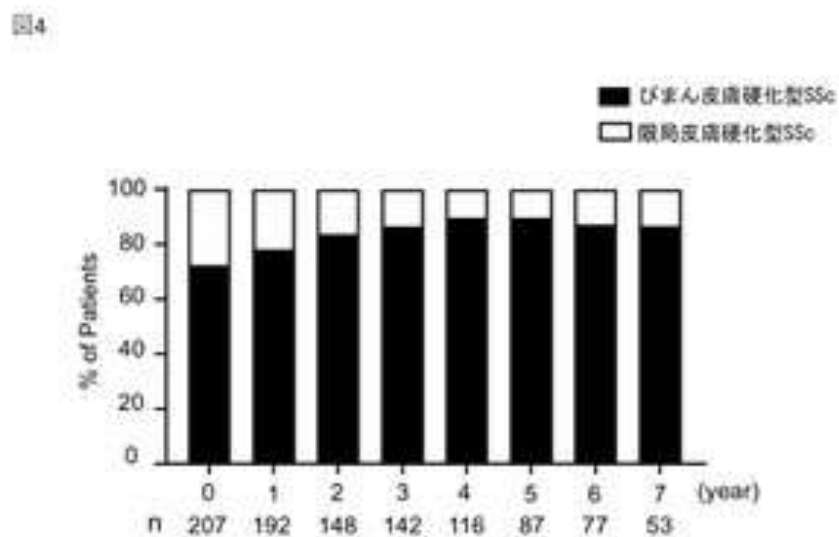




図5 皮膚硬化と関連した指標の推移

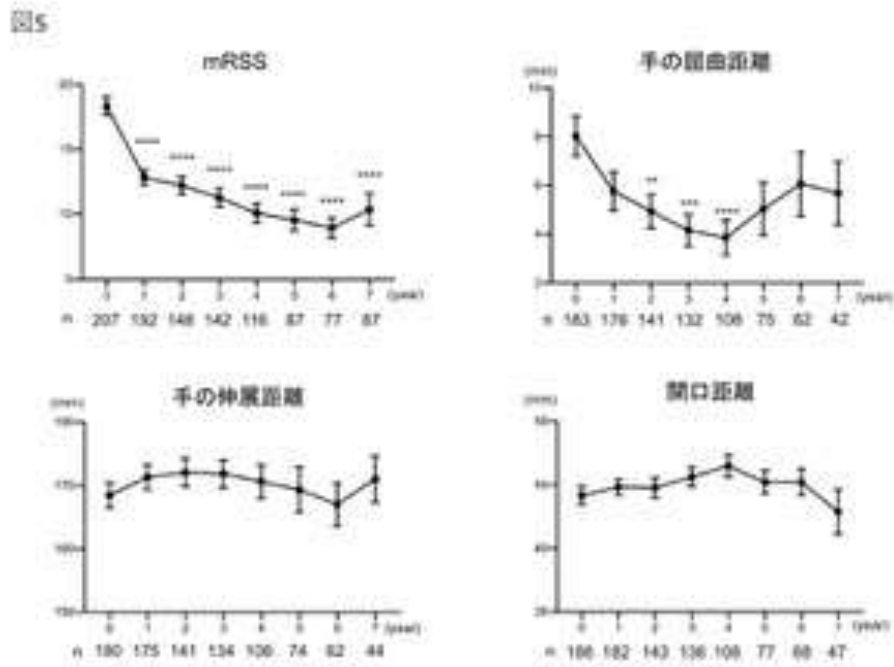


図6 その他の臨床データの推移

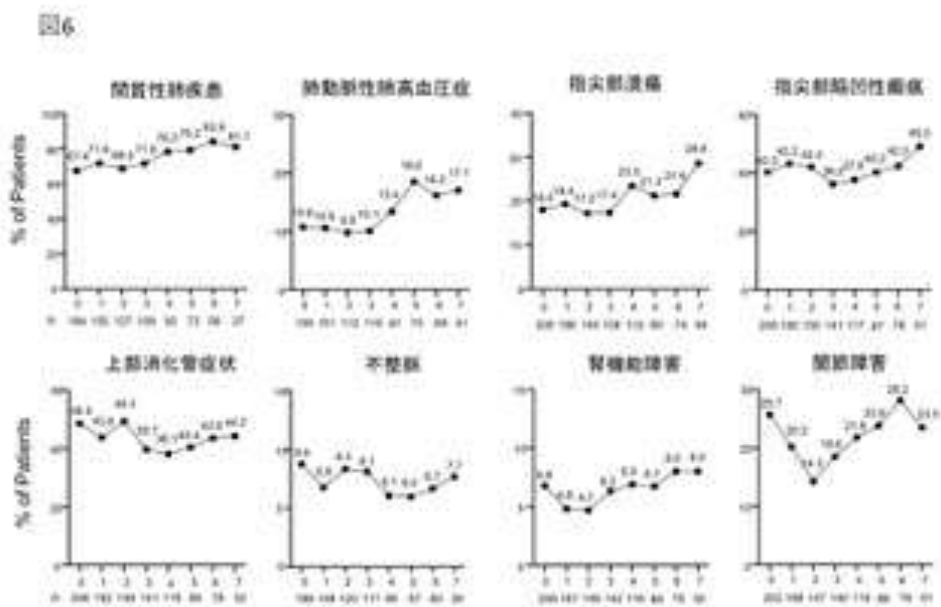


図7 肺機能・間質性肺炎血清マーカーの推移

図7

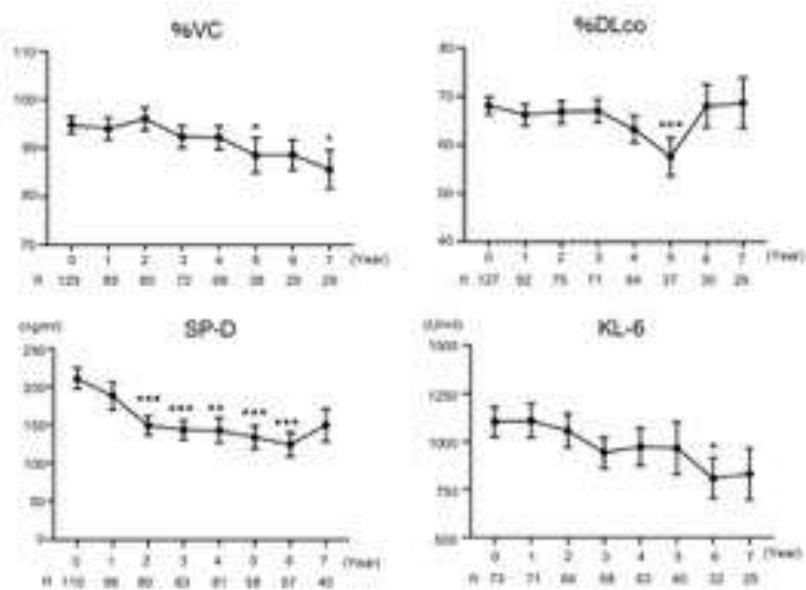
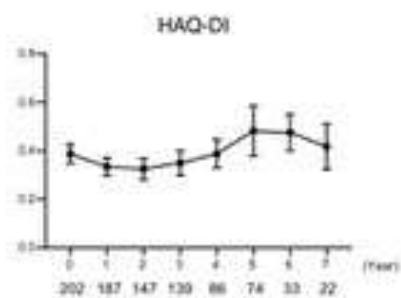


図8 HAQ-DI の推移

図8



# 全身性強皮症の手指に対するリハビリテーションの短期、長期効果の検証

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 作業療法士
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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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	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
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講座 教授

## 研究要旨

我々は全身性強皮症ガイドラインにてリハビリテーションの項目を検討してきた。全身性強皮症の主要な障害として皮膚硬化などによる手指の関節可動域（ROM）制限がある。手指 ROM 制限に対する手指のリハビリテーションを短期および長期について効果を報告したが、症例数がさらに増えたため、改めてその短期および長期の効果について検討した。結果、手指 ROM は初診時に比べ、1 ヶ月、1 年、3 年、5 年と有意に改善を示した。しかし 10 年で有意な改善はみられなくなった。臨床所見との関連では、手指 ROM 低下は、経過中の皮膚潰瘍、初診時 MRSS との関連が示された。手指のリハビリテーションは、5 年経過ではおおむね効果はあるが、10 年経過では、経過中の皮膚潰瘍や皮膚硬化の強い症例では悪化も起こりうることを示された。

### A. 研究目的

我々は、全身性強皮症に対する手指のリハ

ビリテーションの効果を 1 ヶ月、1 年、3 年と報

告してきた(1-3)。手指関節可動域(ROM)は 1

ヵ月という短期でも、1年、3年という中期的にも改善がみられた。さらに7～10年と長期経過を評価できた症例についてまとめ、全身性強皮症に対する手指のリハビリテーションの長期的効果とその特徴を示した(4)。今回症例数がさらに増えたため、改めてその短期および長期の効果について検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象

1997年1月から2009年11月までに処方された全身性強皮症患者のうち長期経過を評価できた患者で、すべての検査が行えた54例を対象とした。性別は女性45例、男性9例、平均年齢は46.6歳。病型はdcSSc 39例、lcSSc 15例、平均罹病期間は平均3.7年であった。特異抗体の内訳は、抗トポイソメラーゼI抗体27例、抗RNAポリメラーゼ抗体7例、抗セントロメア抗体8例、その他12例となっていた。

調査にあたっては大学の倫理委員会の承認を得た(No.960)。

### 2) リハビリテーションプログラム(5)

当院全身性強皮症の手指のリハビリテーションプログラムを期間中に実施した。

手指のリハビリテーションは、関節可動域の維持や改善の目的でストレッチ運動を行った(1-4)。入院中はリハビリテーション室にて作業療法士が実施した(図1)。退院後は自主トレーニングとして実施させた(図2)。ストレッチ運動は以下の点に十分に注意して指導した。また説明の記したパンフレットも手渡した。

注意点:①毎日継続する。②1指ごとに行う。

③各々屈曲方向、伸展方向ともに最大のところで、1回10秒間を3～5回繰り返す。④目的の関節をゆっくりと反対側の upper limb で動かす。⑤痛みが強いとき、潰瘍の箇所は無理をしない。

3) 効果判定

効果判定として、左右すべての手指において手指他動ROMを測定した。測定時期に目的の関節が皮膚潰瘍で測定できない場合は、治療後に測定した。今回の測定時期は、初診時、1ヵ月後、1年後、3年後、5年後、10年後の6ポイントとした。

測定した10指のうち、左右示指および中指のMP関節屈曲、PIP関節屈曲伸展DIP関節屈曲伸展の総和: Total passive ROMとして値を算出した。

また能力評価として、初回と最終にHAQ-DIを行った。さらに効果の要因について、各種臨床所見等(経過中の皮膚潰瘍や皮膚硬化再燃、関節炎、初診時のMRSSや間質性肺炎の有無、肺高血圧症の有無、HAQ-DI、罹病期間、年齢、性別、病型、特異抗体、期間中の皮膚潰瘍出現、10年時MRSSおよびHAQ-DIと左右示指および中指のTotal passive ROMの総和の、悪化の有無と検討した。

### 4) 統計解析:

ROMとHAQ-DIは対応のあるt検定を、手指機能改善の因子については2変量の解析の後、ロジスティック重回帰分析をJMP10 Genomicsを用いて行った。

## C. 研究結果

### 1) 手指機能の変化

初診時から10年後までの手指機能の変化(Total passive ROMの平均値)を図3に示す。

手指 ROM は初回時と比較して、1 ヶ月後、1 年後、3 年後、5 年後の時点で有意な改善がみられた。HAQ-DI に関しては、初回平均 0.62 から 10 年後平均 0.58 へと初回時と比較して有意差はみられなかった。MRSS に関しては、10 年後は初回時と比較して平均 17.0 から 10 年目平均 10.0 へと、有意な改善がみられた。

## 2) 手指 ROM の悪化の有無と臨床所見の関係

手指 ROM の悪化の有無と臨床所見では、初回の MRSS が高い程、ROM は低下、10 年後の MRSS は有意差なし。10 年後に MRSS が悪化する症例や皮膚硬化の再燃がみられた症例程、ROM は低下した。また初回の ROM が低い程、ROM は低下、皮膚潰瘍が経過中にみられた症例程、ROM は低下した。しかし初回到皮膚潰瘍がみられた症例とは有意差がなかった。さらに HAQ-DI が 10 年後に悪化した症例程、ROM は低下した。ロジスティック重回帰分析では、MRSS と経過中にみられた皮膚潰瘍が有意であった。すなわち、初回の皮膚硬化が強い程、経過中にみられた皮膚潰瘍がみられた場合、手指 ROM は 10 年後に悪化しやすいことが示された。

## D. 考 察

全身性強皮症にみられる機能障害の長期経過に関しては、Poole J らが 60 例 (ISSc:20 例、dSSc:40 例、罹病期間:5~47 年、平均 14.4 年) の手指機能の 5 年経過を調査、HAQ-DI は 1 年目が 0.73、5 年目が 0.81 と有意差はないものの悪化傾向、手指機能はピンチ力の改善以外はほとんど変化なしという結果であった(6)。我々の 43 例での報告では、手指 ROM の改善

は 3 年までで、MRSS の低下する症例や手指皮膚潰瘍の有する症例で低下がみられることが示された。今回我々は症例数を増やし、10 年の経過をみたが、手指 ROM の平均は初回時と比較して、5 年後の時点で有意な改善がみられたが、10 年では初回と有意差はみられなくなっていた。臨床所見との関連からは、初回の皮膚硬化が強い症例で、経過中にみられた皮膚潰瘍がみられた場合に手指 ROM が低下しやすいことが示唆された。このことは、全身性強皮症の線維化病変と血管病変の両者の病変が手指 ROM 低下に関連することを示すものである。また我々の QOL 調査では、全身性強皮症の QOL と手指拘縮に関連性が示されている(7)。長期の手指 ROM 維持、改善のリハビリテーションは QOL 維持、改善につながる重要な役割があることが改めて示された。

## E. 結 論

全身性強皮症患者 54 例を対象に手指のリハビリテーションの長期経過をみた。

手指 ROM は初診時に比べ、1 ヶ月・1 年・3 年・5 年と有意に改善を示した。

手指 ROM の悪化の有無と臨床所見では、初回の皮膚硬化が強い程、経過中にみられた皮膚潰瘍がみられた場合、手指 ROM は 10 年後に悪化しやすいことが示された。

全身性強皮症患者の手指のリハビリテーションでは、長期的にもおおむね効果はあるが、注意を要する症状が存在する。

## F. 文 献

1. Mugii N, Hasegawa M et al: The Efficacy of

self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis, *The Journal of Rheumatology* 2006; 33: 1586–1592.

2. 麦井直樹, 他: 全身性強皮症患者の手指拘縮に対するストレッチングの効果, *総合リハ* 2001; 29: 933–936.

3. 麦井直樹, 他: 全身性強皮症における手指ストレッチングの効果-関節可動域とHAQ-DIによる検討-, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 17 年度総括・分担研究報告書 2006: 239–244.

4. Mugii N, et al.: Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching. *Modern Rheumatology*, 2019; 29: 484-490.

5. 麦井直樹: 強皮症のリハビリテーション, *リウマチ科* 2012; 48: 434–441.

6. Poole JL et al: A five-year followup of hand function and activities of daily living in systemic sclerosis (scleroderma), *J hand therapy* 2004; 17: 407–411.

7. Mugii N, et al.: EuroQol-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) as availability of Health-related QOL for Japanese systemic sclerosis patients. *Modern Rheumatology*, In press.

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(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 : 全身性強皮症に対する手指のストレッチ  
リハビリテーション室にて作業療法士が実施



図 1

図 2 : 全身性強皮症に対する手指のストレッチ  
自主トレーニング : A. 右示指の MP 関節の屈曲、B. 右示指の PIP, DIP 関節の屈曲、  
C. 右示指の PIP、DIP 関節の伸展、D. 右母指の M、IP 関節の屈曲。

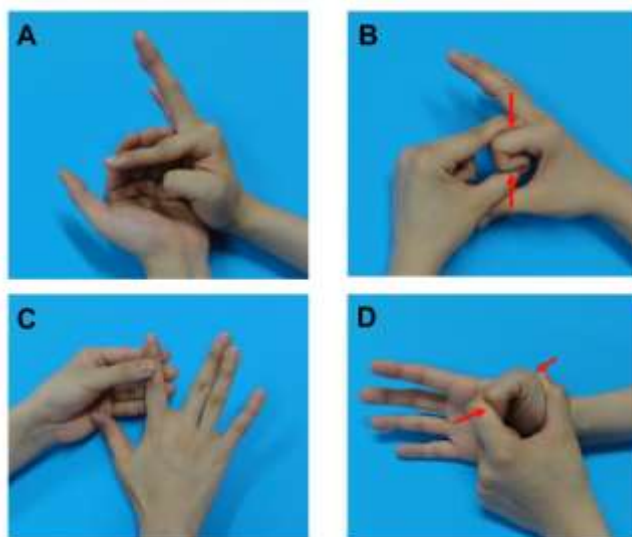


図 2

図3：初診時から1か月、1年、3年、5年、10年までの手指機能の変化  
 示指を網掛け、中指を白で示した。左右の示指、中指すべてにおいて初回と1か月、初回と1年、初回と3年、初回と5年で有意な改善がみられた ( $p < 0.05$ )。

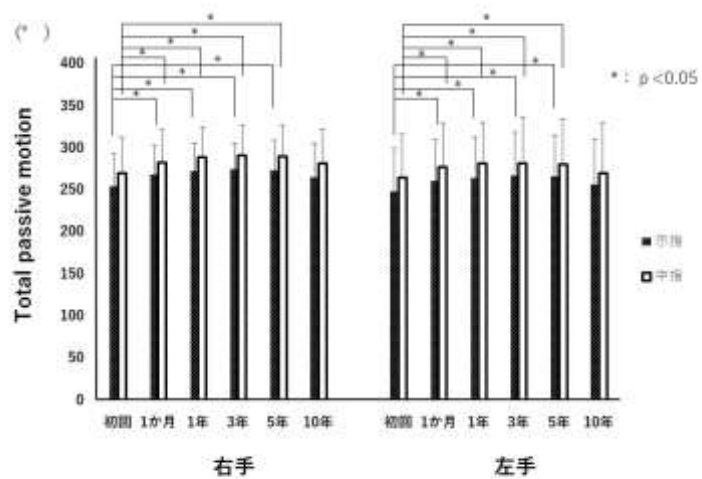


図3



## 「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」 に関する全国アンケート調査

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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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講座 教授

### 研究要旨

2016年10月に厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業の一環として、「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」が発表された。2017年度は日本皮膚科学学会が主催する学会で講習会を開催するなど、皮膚科医を中心にその周知・普及に努め、2018年度は全国の大学病院および臨床病院（合計654施設）を対象として「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」についてアンケート調査を行い、その認知度や実臨床での使用経験の実態を明らかにするべく解析を行った。以上の背景を踏まえ、今年度は「診断基準・診療ガイドラインの使用経験がありながら、役立ったとの評価に至らなかった施設」を対象に追加でアンケート調査を行い、問題点・改善点の発掘を試みた。回答率は約30%にとどまったが、主に4つの重要な指摘事項があった。①分量が多いため簡易版を作成するべきである、②臨床所見および病理組織学的な所見が主観的であるため、皮膚硬化の重症度を客観的に評価する指標の開発が求められる、③線状強皮症に関する臨床情報が不足しているため、全国調査を行い実態を把握する必要がある、④さらなる周知に努める必要がある、の4点だが、今後これらの指摘事項を参考に「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の改訂、および本症の実態把握のための全国調査を進めていく予定である。

### A. 研究目的

限局性強皮症は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線

維化を特徴とする疾患で、その発症には自己免疫の関与が示唆されている。典型例では組織の傷害に引き続き線維化反応が生じ、病名が

示すような「限局した領域の皮膚硬化」を来すが、皮膚や皮下組織の萎縮を主症状とする非典型例もあり、臨床症状は極めて多彩である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さゆえに確定診断されずに患者が医療機関を転々とする場合も少なくない。また、創創状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認められる症例では脳神経病変を伴う場合があること、抗リン脂質抗体がしばしば陽性となり一部の症例では血栓症を伴うこと、などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局性皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインが存在しなかったことが挙げられる。そのような中、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業の一環として、2016年10月に「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」が発表された。<sup>1</sup>

2017年度は日本皮膚科学会が主催する学会で講習会を開催するなど、皮膚科医を中心にその周知・普及に努めた。2018年度は全国の大学病院および臨床病院（合計 654 施設）を対象として「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」についてアンケート調査を行い、その認知度や実臨床での使用経験の実態を明らかにするべく解析を行った。アンケートの回答は 104 施設から得られ、回答率は 15.9%であった。過去 5 年間で限局性強皮症と診断した症例は合計 368 例、その

うち 110 例 (29.9%) は 1 施設において診断された症例であり、2 番目に症例数が多い施設では 17 例であった。一方、0 例、1 例、2 例と回答した施設はそれぞれ 42 施設 (40.8%)、24 施設 (23.3%)、8 施設 (7.8%) であり、70%以上の施設で 2 例以下であった。また、307 例 (83.4%) が診断基準を満たし、64 例 (17.4%) が重症に分類された。診断基準および診療ガイドラインの認知度は、それぞれ 83.7%、70.2%であり、実臨床での使用経験はそれぞれ 26.9%、20.2%、実臨床で役立ったと回答したのは 14.4%、10.6%であった。以上の検討結果より、感度を上げるための診断基準の再検討、重症度分類の妥当性の検討、診療ガイドラインを使用した実体験の追加調査に基づく問題点・改善点の発掘、の 3 つが今後の検討課題であることが示唆された。

以上のような背景を踏まえ、今年度は「診断基準・診療ガイドラインの使用経験がありながら、役立ったとの評価に至らなかった施設」を対象に追加でアンケート調査を行い、問題点・改善点の発掘を試みた。

## B. 研究方法

### 1) アンケート内容

2018年5-6月に日本皮膚科学会に登録されている全国の大学病院および臨床病院、合計 654 施設を対象として資料 1 を用いてアンケート調査を行った。診断基準、診療ガイドラインについて、「a. 知らない」「b. 知っている」「c. 臨床の現場で使用したことがある」「d. 臨床の現場で役に立った」の 4 つの選択肢から 1 つを選択する形式であったが、今回

は「c. 臨床の現場で使用したことがある」と回答した施設を対象に資料 2 を用いて追加アンケートを行った（診断基準については 23 施設、診療ガイドラインについては 9 施設が対象）。2019 年 7-8 月に各施設に文書にてアンケート調査への協力を依頼した。アンケート用紙の内容については、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」作成委員会協議し、作成した。

## 2) 集計・解析

主任研究施設である熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学にて集計を行い、解析は分担研究者である東京大学医学部附属病院皮膚科 浅野善英が行った。なお、本調査は主任研究施設である熊本大学の倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

### 1) アンケート結果

診断基準に関するアンケート調査については、期日までに 23 施設中 7 施設から回答が得られた（回答率 30.4%）。結果を表 1 に示す。診療ガイドラインに関するアンケート調査については、期日までに 9 施設中 3 施設から回答が得られた（回答率 30%）。結果を表 2 に示す。実際には診断基準に関するアンケート調査の回答の多くは診療ガイドラインに対する回答となっており、結果から考えると 2 つのアンケートを区別することに意義はないと考えられた。したがって、以下では両アンケートを統合した結果について述べる。

回答は大きく分けて以下の 4 つのポイントについて指摘事項があった。①分量が多いため簡易版を作成すべきである、②臨床所見および病理組織学的な所見が主観的であるため、皮膚硬化の重症度を客観的に評価する指標の開発が求められる、③線状強皮症に関する臨床情報が不足しているため、全国調査を行い実態を把握する必要がある、④さらなる周知に努める必要がある、の 4 点である。

## D. 考 案

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「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」の一環として、「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の問題点・改善点を把握するためにアンケート調査を行った。診断基準、診療ガイドラインのそれぞれについて、先行アンケート調査において「c. 臨床の現場で使用したことがある」と回答した施設、つまり「実臨床で役に立ったという実感がない」と判断した施設を対象としたが、回答率はいずれも約 30%であった。実際には診断基準に関するアンケート調査の回答の多くは診療ガイドラインに対する回答となっており、結果から考えると 2 つのアンケートを区別することに意義はないと考えられた。

提案された問題点は大きく分けて 4 点であった。「①分量が多いため簡易版を作成すべきである」については、CQ と推奨文をまとめた表を掲載して簡易版としても使用できる形式としてまとめており、実際に使用する側

の工夫で対処できる問題と考えられた。「②臨床所見および病理組織学的な所見が主観的であるため、皮膚硬化の重症度を客観的に評価する指標の開発が求められる」に関しては重要な提案であり、全身性強皮症で用いられている modified Rodnan total skin thickness score や composite measure をどのように限局性強皮症に適用していくかを検討していく必要があると考えられる。「③線状強皮症に関する臨床情報が不足しているため、全国調査を行い実態を把握する必要がある」に関しては重要な提案であり、本症が希少疾患であることを考えると、各施設の臨床経験を蓄積してデータベースを作成することは重要と考えられる。「④さらなる周知に努める必要がある」については、現在診療ガイドラインは一般公開されている点を鑑みると、学会レベルで積極的に講習会を行うなど、ガイドラインの存在を積極的に周知することを今後も継続していく必要があると考えられる。

## E. 結 論

今回のアンケート調査により、診断基準および診療ガイドラインの問題点・改善点が明らかとなり、また全国調査の必要性が明らかとなった。

## F. 文 献

1. 浅野 善英, 藤本 学, 石川 治, 佐藤 伸一, 神人 正寿, 竹原 和彦, 長谷川 稔, 山本 俊幸, 尹 浩信, 限局性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 限局性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 日皮会誌 126, 2039-2067, 2016.

## 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)

なし

資料 1

限局性強皮症 アンケート

●数字を記入ください。

- ・過去 5 年間に貴院で本症と診断した症例数 ( )

そのうち、

- ・厚労省診断基準 (表 1) を満たした症例数 ( )
- ・厚労省診断基準 (表 1) を満たし、重症度分類 (表 2) で重症と診断された症例数 ( )

●最も近い回答をお答えください。

- ・診断基準を ( )

- a, 知らない
- b, 知っている
- c, 臨床の現場で使用したことがある
- d, 臨床の現場で役に立った

- ・診療ガイドラインを ( )

- a, 知らない
- b, 知っている
- c, 臨床の現場で使用したことがある
- d, 臨床の現場で役に立った

## 表 1. 限局性強皮症の診断基準

以下の三項目をすべて満たす

- ・境界明瞭な皮膚硬化局面がある
- ・病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある
- ・以下の疾患を除外できる（ただし、合併している場合を除く）

全身性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）癬痕、硬化性脂肪織炎

## 表 2. 限局性強皮症の重症度分類

各点数を合計して2点以上のものを重症とする

- |                            |    |
|----------------------------|----|
| ・筋病変を伴うもの（画像診断あるいは血清筋酵素上昇） | 2点 |
| ・関節拘縮による機能障害を伴うもの          | 2点 |
| ・中枢神経障害を伴うもの               | 2点 |
| ・脳血管障害を伴うもの                | 2点 |
| ・皮疹が多発しているもの*              | 1点 |
| ・顔面・頭部に線状皮疹（剣創状）を伴うもの      | 1点 |
| ・皮疹の新生または拡大がみられるもの         | 1点 |

\*皮疹の多発とは次のように定義する

- ・3cm以上の皮疹が4個以上認められるもの
- ・全身を頭頸部、左・右上肢、体幹前面・後面、左・右下肢の7カ所に分けた場合、その2つ以上の部位に皮疹が分布しているもの

## 資料2

回答用紙：限局性強皮症（診断基準）

1. 「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか？

2. 臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。

大変お忙しいところ誠に申し訳ございませんが、どうかご助力を賜ることができればと存じます。ご高配のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

以上

この用紙をご返送ください。

回答用紙：限局性強皮症（診療ガイドライン）

1. 「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか？

2. 臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。

大変お忙しいところ誠に申し訳ございませんが、どうかご助力を賜ることができればと存じます。ご高配のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

以上

この用紙をご返送ください。



## 表1. 診断基準に関するアンケート調査の結果

対象: 「C」と回答し、かつ施設名の記載があった施設(23施設 [主 10, 一般 13])

回答: 7施設

	「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか？	臨床の現場で役に立つものにするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。
1	量が多い。	簡易版
2	役に立ちました。	-
3	前回と回答者が異なります。個人的にはGMの診断基準などはとても役に立っております。現在医局内で診断が議論となることはほとんどありません。	臨床、病理学的な所見がいずれも主観的で、他科とのやりとりをする場合に主導権をとりにくいです。Scoring system or mRSSのようなものをmorpheaに導入できたらbetterです(小さい病変はむずかしいでしょうか)。
4	小児期発症の下肢のlinear sclerodermaの治療にステロイド全身投与を行った際、初期投与量など非常に参考になったが、漸減のペースをどうするか難しかった。漸減中に部分的な再燃をみるため増量や免疫抑制剤追加が必要であり、ステロイド終了までかなりの期間を要することが見込まれ、筋萎縮の副作用で整容面に影響がでないか等、不安要素がまだ多い。	難治性のliner sclerodermaの治療と経過についてさらに情報がほしい。本邦の症例の全国調査などを行い、不良な経過をたどった事例も参考にしたい。なぜなら、患者にリスクを伴う治療の必要性を説明する際に有用であるし、不良な経過(なりやすい)症例の傾向が分かれば、早期から強い治療にふみされる判断材料となるから。
5	役に立ちました。	周知が必要と思います。
6	症例が少ないため役に立ったという実感がなかった。	-
7	一般病院では強皮症の患者は少ないので、疑った時点で診断基準を探します。成書では古い可能性があるため、ネットで確認しますが、病院の外来にはインターネットは入っていないので、個人のスマホで検索します。PDFなどではよく読めません。	診断や重症度スコアなどはスマホ用サイトを用意する。スコアは入力すると計算してくれるなどの工夫を考えてほしいです。もちろんアプリでもよいです。

## 表2. 診療ガイドラインに関するアンケート調査の結果

対象: 「C」と回答し、かつ施設名の記載があった施設(9施設 [主 2, 一般 7])

回答: 3施設

	「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか?	臨床の現場で役に立つものにするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。
1	役に立ちました。	周知が必要と思います。免疫抑制治療のエンドポイントについて教えてほしいです。
2	診断された症例は大学病院に紹介したので役に立ったという実感がなかった。	-
3	役に立っています。	-

## 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学 教授  
研究分担者 浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授  
研究分担者 石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授  
研究分担者 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 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授  
研究分担者 牧野貴充 熊本大学病院皮膚科・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講座 教授

### 研究要旨

好酸球性筋膜炎の診断基準およびガイドラインの将来的な改定に向け、H29年度はその妥当性を検証し、H30年度はその結果をもとに全国の病院施設を対象にアンケート調査を行った。そしてH31年度は再アンケートを施行したため、その集計結果を解析し報告する。

### 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みて、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会によりEBMに基づいたガイドラインが全く新たに作成された。今後も

さらに強皮症診療医リストやオンライン患者相談を充実させることによって早期診断を促進するシステムが構築される予定である。また、2002年に開始された重症型強皮症早期例の登録・経過観察事業を継続し、活動性や予後と関連する因子などの解析を続ける予定であり、これにより早期診断された症例のうち早期治療を行うべき症例が抽出可能となる。

一方、皮膚線維化疾患には他にも限局性強皮症、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎などがあるが、これらの診断基準や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完成した。その後妥当性の検証を行い、その結果をもとに昨年度の研究として、全国654施設に診断基準およびガイドラインについてのアンケートを送付し、その結果を

集計したところ、「知っている」以上の回答が診断基準については 69%、診療ガイドラインについては 56%にのぼった。

将来的に診断基準やガイドラインのさらなる改善と普及を目指すため、本年度の研究として、このアンケートの中で c「臨床の現場で使用したことがある」と回答した施設に注目した。この回答は、臨床現場で使用したことがあるが、臨床の現場で役に立たなかったとの意見と判断される。そこで、そのような施設に追加のアンケートを行い、その解析結果について報告する。

## B. 研究方法

### ・ガイドライン作成

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。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。

さら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、それらを盛り込むことによってガイドラインを完成させた(添付資料 1 参照)。

### ・全国アンケート調査

アンケートには、以下の質問が記載された(添付資料 2 参照)。

診断基準を ( )

- a, 知らない
- b, 知っている
- c, 臨床の現場で使用したことがある
- d, 臨床の現場で役に立った

診療ガイドラインを ( )

- a, 知らない
- b, 知っている
- c, 臨床の現場で使用したことがある
- d, 臨床の現場で役に立った

### ・再アンケート送付

上記アンケートで c と回答した施設に対して、再アンケートとして以下の 2 つの質問を送付した(添付資料 3 参照)。

- 1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか
- 2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか

(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

### ・診断基準

アンケートにcと回答した19施設のうち、施設名が記載されていた14施設に再アンケートを送付し、3施設から回答を得た。

1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったかという問いに対しては、a. 症例に出会わなかった、b. 周知されていない、c. 表現は簡潔ですが、イメージがつかみにくく、やや抽象的、という回答であった。また、2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいかという問いについては、a. この疾患は先に内科や整形を受診する可能性も高いので、これらの学会でアピールするのが大切ではないでしょうか。初診の正答率が低い疾患ですので、b. アナウンス（皮膚科のガイドラインはインターネットでアクセス可能で、他科他疾患よりはるかに役立ちやすいと思います）、c. 小項目として、末梢血好酸球増多を追加したほうが・・・と思います（増多がみられない例もありますが）、というものであった。

### ・ガイドライン

ガイドラインについては2施設から回答を得た。質問1についてa. ガイドラインのみを参考にして治療方針を決定するのが困難と感じたため、b. 血液検査や画像診断の異常所見が具体的ではなく、治療薬剤の容量が記載されていない、という意見であり、また質問2についてはa. 例えば、ステロイドの初期投与量

は何ヶ月以上継続したほうが良い、など、治療内容につき、具体的に記載いただけるとありがたいと思いました、b. 異常所見を具体的に記載（画像診断は写真があるとわかりやすい）し、ステロイドなどの投与量も記載してあったほうがわかりやすいと思います、という回答であった。

## D. 考案

診断基準に関する再アンケートへの3施設の回答について、「症例に出会わなかった」あるいは「周知されていない」という意見に関しては、今回の再アンケートではガイドラインを知っていて、使用したことがあると回答した施設を対象にしたため、その意図について判断は困難である。一方、「抽象的すぎる」という意見については検討の余地がある。しかし、診断基準作成においては「診断に疑いのないような我々がよく目にする定型例を効率的に簡便に拾い上げる為のもの」というコンセプトであったために、現状のシンプルな診断基準になったという経緯があり、そのコンセプトを遵守していくのであれば変更の必要はないと考える。

また、ガイドラインについて、質問1については2施設とも「具体的ではない」という意見で、質問2についても「ステロイドの初期投与量や画像などの異常所見について具体的に記載してほしい」という意見で一致した。ステロイドの投与量については、ガイドライン作成当時、委員会の中でも意見が分かれ、エビデンスが少ないという問題もあった。また、groove signなどの皮膚所見については臨床写真をガイドラインに掲載したが、画像所見の掲載については検討されていなかった。そのため、今後治療薬の量についてエキ

スパートオピニオンを委員会でとりまとめ可能な限り実践的なガイドラインにするのと同時に、典型的な画像所見の提示を考慮しても良いと考えられる。

## E. 結論

皮膚線維化疾患は一般に不可逆性で難治である。診断基準を設定するとともに、正確な重症度判定により既存の治療法の有効性を高め、同時に標準的診断法・治療法の普及によって予後を改善させる必要がある。2度の全国アンケート調査により、診断基準及びガイドラインの改定に向け、方向性を確認するこ

とができた。

## F. 文献

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服  
研究事業 平成 31 年度 班会議

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



資料 1



## 好酸球性筋膜炎 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

好酸球性筋膜炎：診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

神人正寿<sup>1</sup> 山本俊幸<sup>2</sup> 浅野健英<sup>3</sup> 石川 治<sup>4</sup> 佐藤伸一<sup>5</sup> 竹原和彦<sup>6</sup>  
 長谷川峻<sup>7</sup> 藤本 学<sup>8</sup> 尹 浩信<sup>9</sup>

## 1. 診断基準

## 好酸球性筋膜炎の診断基準

## 大項目

四肢の対称性の板状硬化

但し、レイノー現象を欠き、全身性強皮症を除外しうる

## 小項目 1

筋線を含めた皮膚生検組織像で、筋線の肥厚を伴う皮下結合織の繊維化と、好酸球、単核球の細胞浸潤

## 小項目 2

MRI等の画像検査で筋線の肥厚

大項目及び小項目 1 ないし大項目及び小項目 2 で診断確定

## 2. 重症度分類

## 好酸球性筋膜炎の重症度分類

- |                       |    |
|-----------------------|----|
| ・関節拘縮を伴うもの（上肢）        | 1点 |
| ・関節拘縮を伴うもの（下肢）        | 1点 |
| ・運動制限を伴うもの（上肢）        | 1点 |
| ・運動制限を伴うもの（下肢）        | 1点 |
| ・皮疹が拡大増悪（症状が進行）しているもの | 1点 |
- 点数を合計して2点以上は重症

- 1) 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学専攻教授  
 2) 福島県立医科大学医学部皮膚科教授  
 3) 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授  
 4) 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授  
 5) 東京大学医学部附属病院皮膚科教授  
 6) 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授  
 7) 福井大学医学部皮膚病態学講座皮膚科学教授  
 8) 筑波大学医学部皮膚科教授  
 9) 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学専攻教授

## 3. 診療ガイドライン

## CQ1 発症誘因には何があるか？

**推奨文：**本症の発症に関連する因子として運動や労作を考慮する事を推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**本症の一部には発症誘因の存在が疑われるケースがあり、例えば30～46%の患者で発症直前に激しい運動、労作あるいは打撲などの外傷の既往を有することから、傷害された筋線での非特異的炎症と組織から流出した抗原に対する自己免疫反応が発症機序の一つとして考えられている<sup>1)~3)</sup>。エビデンスレベルは低いが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を1Dとした。

その他、限局性強皮症と同様に *Borrelia burgdorferi* 抗体陽性例が存在し、*Borrelia* 感染が発症に関与している可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。マイコプラズマ感染症との関連も報告されている<sup>5)</sup>。

薬剤に関してはスタチン系薬剤<sup>6)</sup>、フェニトイン<sup>7)</sup>、ACE阻害薬の ramipril<sup>8)</sup>、ヘパリン<sup>9)</sup>は本症の発症との関連が疑われている。L-トリプトファン製造過程で混入した不純物<sup>10)</sup>や、トリクロロエチレン・トリクロロエタンなど有機溶媒との接触によっても本症類似の症

表1. 新 Minds 推奨グレード

推奨の強さの表示について	
推奨グレード	
1	強く推奨する
2	推奨する
なし	決められない場合
エビデンスのレベル分類	
A	効果の推定値に強く確信がある
B	効果の推定値に中程度の確信がある
C	効果の推定値に対する確信は限定的である
D	効果の推定値がほとんど確信できない

表2 エビデンスレベル対照表

旧エビデンスレベル分類		本ガイドラインにおけるエビデンスレベル分類
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス	A I, II
II	1つ以上のランダム化比較試験による	B II
III	非ランダム化比較試験による	C IV
IV*	分析疫学的研究 (コホート研究)	D VまたはVI
IV*	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, 専門医学会や専門医個人の意見	

種別又は推奨の強さにエビデンスの強さ (A, B, C, D) を併記する。  
 (例) 1) 患者Aに対して治療Iを行うことを推奨する (1A) = (強い根拠, 強い根拠に基づく)  
 2) 患者Aに対して治療Cに比べ治療Iを行うことを推奨する (2C) = (弱い根拠, 弱い根拠に基づく)  
 3) 患者Aに対して治療Cも治療Iも行わないことを推奨する (2C) = (弱い根拠, とても弱い根拠に基づく)  
 4) 患者Aに対して治療Iを行わないことを強く推奨する (1B) = (強い根拠, 中程度の根拠に基づく)

図1 好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム



状が出現することが知られている<sup>19)</sup>。

また、血液透析の開始<sup>20)</sup>、放射線療法<sup>21)</sup>、Graft-versus-host disease (GVHD) も誘因となることが報告されている<sup>19)</sup>。

**CQ2 診断にどのような臨床所見が有用か？**

**推奨文：**orange-peel-like appearanceやgroove signを本症の診断に有用な臨床所見として推奨する(図2)。

**推奨度：**1D

**解説：**本症は四肢対側性の板状の皮膚硬化と関節の運動制限を特徴とする。顔や手指は通常おかさされない。また、病変部皮膚では特徴的な腫脹と皸の形成によりorange peel-like appearance (peau d'orange appearance)を呈する(図2)。Berianuらの報告では16人中8人(50%)に出現し、経過の長い症例に多い<sup>22)</sup>。また、Groove signは表在静脈にそって皮膚が陥凹する所見で、患肢を挙上する事で著明になる。表皮と真皮上層は真皮下層や血管周囲に比べて本症の繊維化の影響を受けにくく可動性があるため、末梢血管の血流が

減ると内側から引っ張られて陥凹すると考えられ、Lebeauxらの報告では34人中18人(53%)に認めている<sup>23)</sup>。

これらの臨床所見の診断における有用性についてエビデンスレベルの高い検討はみられないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を1Dとした。

**CQ3 診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か？**

**推奨文：**末梢血好酸球数、血沈および血清アルドラーゼ値を本症の診断や疾患活動性のマーカーとして参考にする事を推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**本症にみられる血液検査異常として、まず末梢血好酸球増多は報告によって基準が異なるが約63~86%に出現する<sup>24-26)</sup>。一過性で急性期にのみみられる事も多く、治療後に低下し疾患活動性と相関することが報告されている<sup>27)</sup>。ときに鑑別が必要となる全身

表3 Clinical Questionのまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CG1 発症原因には何かあるか？	1D	本症の発症に関連する因子として運動や労作を考慮する事を推奨する。
CG2 診断にどのような臨床所見が有用か？	1D	orange-peel-like appearance や groove sign を本症の診断に有用な臨床所見として推奨する。
CG3 診断や疾患活動性の決定に血液検査項目は有用か？	1D	末梢血好酸球数、血沈および血清アルドラーゼ値を本症の診断や疾患活動性のマーカーとして参考にする事を推奨する。
CG4 診断や生検部位の検索・病勢の経過に画像検査は有用か？	2D	本症の診断に有用な画像検査としてMRIを推奨し、超音波検査を提案する。また、MRIを診断によっては生検部位の決定や病勢・治療反応性の評価にも有用な検査として提案する。
CG5 皮膚生検は診断のために有用か？	1D	皮膚生検は本症の診断に有用であり、皮膚から筋膜までの全層を推奨する。
CG6 末梢血での好酸球数増多や病勢経過における筋線維の好酸球浸潤は診断に必須か？	1D	末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋線維の好酸球浸潤は本症の診断に有用だが必須ではなく、筋生検、検査所見および組織学的特徴より総合的に診断することを推奨する。
CG7 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？	1D	好酸球性筋膜炎は強皮症で見られるような手指・顔面の皮膚硬化、爪異常や指血管異常や抗核抗体・全身性強皮症特異的の自己抗体を欠き、orange peel-like appearance や好酸球増多を呈する事を両者の鑑別に有用な所見として考慮する事を推奨する。
CG8 注意すべき合併症は何か？	2D	合併症として、副腎性強皮症をはじめとする自己免疫性疾患や血液系悪性腫瘍が報告されているため、検索する事を提案する。
CG9 副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？	副腎皮質ステロイド内服：1D、ステロイドF（パルス療法）：1C	副腎皮質ステロイド内服およびステロイドFパルス療法は本症に有用であり、推奨する。
CG10 寛解後に治療を中止することは可能か？	2D	長期的な予後は不明で再燃する例も存在するためステロイド内服を中止できるとする十分な根拠はないものの、中止し得た症例が多数報告されている。十分に病勢が安静化した事を確認したうえで治療中止を選択肢の一つとして提案する。
CG11 外用薬は有用か？	2D	外用薬が有効であるとする十分な根拠はないが、症例によっては治療の選択肢の一つとして提案する。外用薬単独での効果は期待できないと考えられ、適切な全身療法との併用が望ましい。
CG12 ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？	2D	免疫抑制薬の中ではメトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミドの本症に対する有効性が報告されており、選択肢の一つとして提案する。
CG13 光線療法は有用か？	2D	光線療法は本症の皮膚硬化に有用であった報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。
CG14 リハビリテーションは有用か？	2D	リハビリテーションは四肢の拘縮の改善に有用であったという報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。
CG15 上記以外で有用な治療法はあるか？	2D	本症に対して効果が期待されている治療としてダブゾン、ネトチフェン、シメタジン、インフリキシマブ、クロロキン、ヒドロキシクロロキンが報告されており、難治例では補助療法の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。
CG16 自然寛解することがあるか？	2D	自然寛解する症例が報告されており、診断にあたってそのような可能性も考慮する事を提案する。

性強皮症では約7%と稀であるため、鑑別の参考になる<sup>310)</sup>。

血清IgG値は約35~72%で上昇し、病勢と相関する例もあるが、Seibaldらの検討では有意な相関を認めていない<sup>309)~31)</sup>。一方、血沈亢進は約29~80%にみられ、疾患活動性と相関する<sup>309)~31)</sup>。

血清クレアチニンキナーゼ値は通常正常であるが、血清アルドラーゼ値の上昇が約60%にみられ、治療によって低下し皮膚症状の再燃時に再上昇することが報

告されており、疾患活動性の指標として有用である<sup>310)~31)</sup>。治療により他の検査異常よりも遅れて正常化し、再燃時には最も鋭敏に上昇するとする報告もある<sup>31)</sup>。

これらに加えて、血清可溶性IL-2受容体値、血清type III procollagen aminopeptide 値、血清免疫複合体値、血清TIMP-1値なども本症の疾患活動性のマーカーとしての有用性が報告されている<sup>311)~313)</sup>。

以上より、エビデンスの高い報告は存在しないもの



の、末梢血好酸球数、血沈および血清アルドラーゼ値を本症の診断や疾患活動性の評価に有用な血液検査異常と考え、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を1Dとした。

**CQ4 診断や生検部位の検索・病勢の評価に画像検査は有用か？**

**推奨文：**本症の診断に有用な画像検査としてMRIを推奨し、超音波検査を提案する。また、MRIを症例によっては生検部位の決定や病勢・治療反応性の評価にも有用な検査として提案する。

**推奨度：**診断におけるMRI：1D、生検部位の検索・病勢の評価におけるMRI：2D、診断における超音波検査：2D

**解説：**本症の診断に有用な可能性のある非侵襲的な画像検査として、まずMRI検査は筋腫・炎症の有無を同定することができ<sup>91-92</sup>、生検が出来ない症例においても診断に有用と考えられる。エビデンスレベルは低いが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。生検部位の決定や病勢・治療反応性の評価にも有用であった症例も報告されている<sup>93-94</sup>。

また、本症では正常対照部と比べて超音波検査（12-MHz・B-mode）にて皮下組織が菲薄化しているとされ

る<sup>95</sup>。また、プローブで皮膚を圧迫した際の皮下組織の圧縮率が本症では全身性強皮症などその他の線維化疾患と比べて有意に減少していると報告されており、本症の診断に有用である<sup>96</sup>。

一方、エビデンスには乏しいものの、MRIが施行できない場合にはCTの使用も考慮される。

**CQ5 皮膚生検は診断のために有用か？**

**推奨文：**皮膚生検は本症の診断に有用であり、皮膚から筋腫までのen bloc生検を推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**本症の病変部の病理組織学的所見として、病初期には筋腫・皮下組織深部の浮腫とリンパ球・形質細胞・組織球および好酸球など多彩な炎症細胞の浸潤がみられる<sup>97</sup>。病勢の進行に伴い表皮の萎縮、筋腫の肥厚や皮下組織・真皮下層の膠原線維の膨化・増生が主体となる。多数例の検討では表皮萎縮は16%、膠原線維の膨化・増生は40~70%、好酸球浸潤は65~80%程度にみとめ、皮下脂肪織の隔壁の肥厚は半数以上、筋腫肥厚はほぼ全ての症例で見られた<sup>98,99</sup>。

文献上、本症が疑われた例のほとんどが皮膚生検により診断されており、とくに表皮から筋腫・筋肉表層まで含めたen bloc生検が診断に有用である。一方、全身性強皮症や限局性強皮症では線維化の主体が真皮



であるのに対し、本症の繊維化は筋膜・皮下組織から発生し真皮深層に波及する<sup>77)</sup>ため、筋膜・筋肉を含まない通常の皮膚生検は診断的価値が低い。また、パンチ生検では十分な深さまで採取できないため、本法を施行された3例では診断に結びつかなかったという報告がある<sup>78)</sup>。したがって、本症の皮膚生検の際には、en bloc 生検で十分な深さまで採取することを心がける必要がある。エビデンスレベルは低いが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

#### CQ6 末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は本症の診断に必須か？

**推奨文：**末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は本症の診断に有用だが必須ではなく、臨床像、検査所見および組織学的特徴より総合的に診断することを推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**本症がはじめて報告されたのは1974年で、Shulmanが末梢血好酸球増多、四肢を中心とした深在性の皮膚硬化と肘・膝の屈曲拘縮を示した2例を報告し、Diffuse fasciitis with eosinophiliaという疾患名を提唱した<sup>79)</sup>。その後Rodnanらは同様の6症例を報告したが、末梢血の好酸球増多だけでなく、筋膜にも好酸球が多量浸潤しているのを見出し、Eosinophilic fasciitisという病名を用いている<sup>80)</sup>。このように当初は好酸球の関与が特徴の疾患と考えられ現在までEosinophilic fasciitisという疾患名が一般的になったが、その後末梢血での好酸球増多に乏しい例や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤が目立たない症例も一定数存在することが明らかとなり、diffuse fasciitis with or without eosinophiliaという疾患名も知られるようになっていく。実際、末梢血好酸球増多は報告によって基準が異なるが約43～86%に出現するとされ全例には見られない<sup>20)・21)・22)・49)</sup>。一過性で急性期にのみみられる事も多い<sup>23)</sup>。また、病理組織像における好酸球浸潤も局所的かつ一過性で20例中13例でしか見られなかったという報告もあり<sup>24)</sup>。Endoらの集計でも76例中61例(80.2%)である<sup>25)</sup>。

以上より末梢血での好酸球数増多や病理組織像における好酸球浸潤は本症の診断に有用であるが必須ではなく、臨床像、検査所見および組織学的特徴より総合的に診断することを推奨する。エビデンスレベルは低いが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのも

と、推奨度を1Dとした。

#### CQ7 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

**推奨文：**好酸球性筋膜炎は強皮症で見られるような手指・顔面の皮膚硬化、爪郭部毛細血管異常や抗核抗体・全身性強皮症特異的自己抗体を欠き、orange peel-like appearanceや好酸球増多を呈する事を両者の鑑別に有用な所見として考慮する事を推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**本症と全身性強皮症には共通点が多いが基本的に異なる疾患であるため、その鑑別は重要である。好酸球性筋膜炎は強皮症と違い通常手指・顔面の皮膚硬化を欠く。また特徴的な腫脹と数の形成によりorange peel-like appearance (peau d'orange appearance)を呈することがあり、Berianuらの報告では16人中8人(50%)で出現し経過の長い症例に多い<sup>26)</sup>。さらに全身性強皮症で見られるような爪郭部毛細血管異常や抗核抗体・全身性強皮症特異的自己抗体(抗トポイソメラーゼI抗体・抗セントロロミア抗体・抗RNAポリメラーゼ抗体)は出現しないが、末梢血好酸球増多を伴いやすい<sup>27)</sup>。一方、レイノー現象は基本的にみられないが、伴う例も報告されている<sup>28)</sup>。

エビデンスレベルは低いが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

#### CQ8 注意すべき合併症は何か？

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

**推奨度：**2D

**解説：**本症の合併症として複数の報告があるものを列挙すると、限局性強皮症(30%)<sup>40)</sup>、自己免疫性甲状腺炎<sup>41)</sup>、全身性エリテマトーデス<sup>42)</sup>、関節リウマチ<sup>43)</sup>などの自己免疫性疾患、再生不良性貧血<sup>44)</sup>、血小板減少性紫斑病<sup>45)</sup>、自己免疫性溶血性貧血<sup>46)</sup>、悪性リンパ腫<sup>47)</sup>、白血病<sup>48)</sup>、多発性骨髄腫<sup>49)</sup>、骨髄異形成症候群<sup>50)</sup>などの血液疾患、末梢神経障害<sup>20)・40)</sup>、前立腺癌<sup>51)</sup>や乳癌<sup>52)</sup>などの内臓悪性腫瘍がある。筋膜炎が波及しての筋周囲炎による筋痛や筋力低下が時に生じるが、筋炎は通常みられない<sup>53)</sup>。

本症で上記疾患の頻度が増加しているかは不明で、因果関係は証明されていないが、これらが重複して出現した症例も報告されており<sup>40)</sup>、本症患者においては

検索を提案する。

### CQ9 副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？

**推奨文：**副腎皮質ステロイド内服およびステロイドパルス療法は本症に有用であり、推奨する。

**推奨度：**副腎皮質ステロイド内服：1D、ステロイドパルス療法：1C

**解説：**本症に対する初期治療として、プレドニゾン 0.5~1 mg/kg/day の経口投与を行うことが一般的である。ステロイド治療のランダム化比較試験は存在しないが、Endo らによる集計では平均 39.7 mg/day のプレドニゾン治療によって 24 例が治癒、13 例が寛解、15 例が不変であった<sup>39</sup>。また、52 例の症例報告ではそのうち 34 例で 40~60 mg/day のプレドニゾン内服による初期治療が行われ、20 例は軽快、5 例は症状が消失し 9 例は治療抵抗性であった<sup>40</sup>。同様に、Bischoff らも 20 mg/day 以上のプレドニゾン内服により 12 例中 8 例で皮膚症状が改善したと報告している<sup>41</sup>。

Lebeaux らの報告では 32 例中 15 例でステロイドパルスが施行され、施行されなかった群と比較して完全寛解率が高い傾向にあり (87% vs 53%,  $p=0.06$ )。また免疫抑制薬の併用率が有意に低かった (20% vs 45%,  $p=0.02$ )<sup>42</sup>。

以上のように、ステロイド内服あるいはステロイドパルス療法は本症の治療に有用と考えられる。エビデンスレベルは低い。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度をそれぞれ 1D および 1C とした。

### CQ10 寛解後に治療を中止することは可能か？

**推奨文：**長期的な予後は不明で再燃する例も存在するためステロイド内服を中止できるとする十分な根拠はないものの、中止し得た症例が多数報告されている。十分に病勢が沈静化した事を確認したうえで治療中止を選択肢の一つとして提案する。

**推奨度：**2D

**解説：**皮膚硬化の改善や血清学的検査に基づき薬物を漸減中止し完全寛解に至った例は多数症例報告されている<sup>43</sup>。さらに Lebeaux らは、本症患者 34 例の経過についての後ろ向き検討の結果、ステロイド内服および免疫抑制薬を併用した患者 53% が治療を中止することができたとしており<sup>42</sup>。症例によってはステロイドや免疫抑制薬の中止が可能であることが示唆さ

れている。一方、ステロイド減量中に再燃する症例が報告されていること<sup>44</sup>、あるいは寛解後にメトトレキサートを中止した例で 70% が再燃したという報告が存在すること<sup>45</sup>から、中止できるとする十分な根拠はない。よってその適応を慎重に検討する必要があるが、選択肢のひとつとして提案する。

### CQ11 外用薬は有用か？

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

**推奨度：**2D

**解説：**本症の皮膚病変に対してステロイドの外用薬を使用したと明記されている症例報告は調べ得た限り一例のみで、抗アレルギー剤とともに使用されたが無効であった<sup>46</sup>。また、ケタロリムス軟膏を使用した報告も一例存在するが、やはり効果はみられなかった<sup>47</sup>。本症の病変の主座が筋膜である事を反映してか、外用薬が本症に有効であるとする十分な根拠はないが、線維化が真皮上層にまで及ぶような症例などでは有効である可能性がある。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て、適切な全身療法を行ったうえでの補助治療としての選択肢の一つとする事を提案する。

### CQ12 ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？

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

**推奨度：**2D

**解説：**メトトレキサートについては比較的報告が多く、1995 年に最初の有効例が報告されている<sup>48</sup>。その後、Lebeaux らによる多数例の報告ではステロイド治療に抵抗する 12 例にメトトレキサートが投与され、4 例が完全寛解したが残り 8 例には効果が乏しかった<sup>42</sup>。また Berianu らもステロイド治療抵抗例を含む 16 例にメトトレキサートを投与し、3 例が完全寛解、7 例が部分寛解したと報告している<sup>49</sup>。

ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミドについてもエビデンスの高い報告は存在しないものの、奏効した症例報告が散見される<sup>50-52</sup>。以上より、難治例ではこれら

の免疫抑制薬が有用である可能性があり、治療の選択肢として考慮しても良い。なお、現時点で本症には保険適応外である。

### CQ13 光線療法は有用か？

**推奨文：**光線療法は本症の皮膚硬化に有用であった報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。

**推奨度：**2D

**解説：**本症の皮膚病変に対して光線療法を使用した症例報告が数篇存在し、1例はステロイドやクロロキン不応例に対しPUVA療法を行い半年以内に改善を認めた<sup>60)</sup>。また、WeberらはUVA1とレチノイドおよび副腎皮質ステロイド内服を併用し良好な結果を得ている<sup>61)</sup>。以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告は少ないものの、光線療法は本症の皮膚硬化に対する治療の選択肢として考慮しても良い。

### CQ14 リハビリテーションは有用か？

**推奨文：**リハビリテーションは四肢の拘縮の改善に有用であったという報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。

**推奨度：**2D

**解説：**本症では四肢の拘縮を来しやすいためリハビリテーションが効果的である可能性があり、複数の症例報告においてその有効性が示唆されている。確立したリハビリテーションのプログラムは存在しないが、堂園らはステロイド治療の前から週5回・1回2時間程度の運動療法（ホットパックによる温熱後に肩関節のプリークを用いた自動介助による関節可動域訓練、主要関節の他動的関節可動域訓練、筋木による下肢筋力強化訓練）と作業療法（セラプラストによる手内筋の筋力強化訓練、サンディング、日常生活動作訓練）を行い関節拘縮の改善を認めている<sup>62)</sup>。一方O'Laughlinらは発症8カ月で薬物治療後のパラフィン浴などの物理療法、自動・他動運動、プール内歩行の有効性を報告している<sup>63)</sup>。その他、薬物治療で残存した四肢拘縮に対してリハビリテーションが有効であった2例が本邦から報告されている<sup>146)</sup>。

一方、本疾患は過度の運動が発症の契機となりうる事が知られているが、上記4例中1例でリハビリテーション開始後に好酸球数およびCRP値上昇を認めている<sup>62)</sup>。臨床症状の悪化は全例で認めていないため、エビデンスレベルは低いものの有益性が上回ると考えられるが、リハビリテーションの導入により病状が悪

化する可能性には十分に留意する必要がある。

### CQ15 上記以外で有用な治療法はあるか？

**推奨文：**本症に対して効果が期待されている治療としてダブゾン、ケトチフェン、シメチジン、インフリキシマブ、クロロキン、ヒドロキシクロロキンが報告されており、難治例では補助療法の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

**推奨度：**2D

**解説：**本症に対してはこれまで様々な治療が試みられている。以下に挙げるものについては報告数が少なくエビデンスレベルは低いが、副作用に注意しながら治療の選択肢の一つとして検討しても良いと考える。

ダブゾン（DDS）は eosinophil peroxidase 抑制により好酸球に関連した炎症を抑える作用が期待されており、投与2週間で症状の改善とその後のステロイドの減量が可能であったとの症例報告がある<sup>64)</sup>。ケトチフェンも好酸球抑制作用を有する可能性があり、再発抑制に効果があった症例が報告されている<sup>65)</sup>。一方、H1ブロッカーであるシメチジンについては有効例も無効例も報告されている<sup>66)~68)</sup>。

さらに本症におけるTNF- $\alpha$ の役割は未だ不明であるが、他の治療に反応が乏しい症例に対するインフリキシマブの有効性を指摘する症例報告が散見される<sup>69)~71)</sup>。その他、ベニシラミンにはコラーゲン抑制作用や免疫抑制作用があると考えられており、有効例もみられるものの、無効例も存在し副作用にも注意が必要である<sup>72)~74)</sup>。クロロキンあるいはヒドロキシクロロキンの有効性も示唆されているが<sup>75)~77)</sup>、無効例も見られる<sup>78)~80)</sup>。コルヒチンの使用例として、ステロイドや免疫抑制薬との併用で14例中12例で完全寛解を認めたという報告と<sup>81)</sup>、プレドニゾン30 mg/dayとの併用で部分改善を認めた症例<sup>82)</sup>とがあるが、単独使用での有効性は不明である。同様に、スルファサラジンについても使用例が存在するが、多剤との併用であるため有効性の評価が難しい<sup>83)~85)</sup>。再生不良性貧血に合併した例で、骨髄移植による血液疾患の治療により本症が改善したケースもあり<sup>77)~86)</sup>。基礎疾患の治療が有効な可能性も示唆される。

他に、今後さらなる有用性の検討が望まれる治療として、リツキシマブ、免疫グロブリン静注療法、抗胸腺線粒体グロブリン、筋膜切除などがあげられる<sup>87)~89)~92)</sup>。

以上の治療の多くは副腎皮質ステロイドと併用され



ているため、難治例において補助療法の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。また、現時点で本症には保険適応外であり、クロロキンは本邦で発売されていない。

**CQ16 自然寛解することがあるか？**

**推奨文：**自然寛解する症例が報告されており、診療にあたってそのような可能性も考慮する事を提案する。

**推奨度：**2D

**解説：**無治療で自然寛解をみた症例がいくつか報告されており<sup>200)</sup>、Lakhanpal らは無治療の本症患者5例のうち2例で症状が消失し、2例で50%以上の改善が見られたとしている<sup>21)</sup>。Michet らの報告でも無治療の患者2例中1例で自然消退し、足首々村の拘縮を残すのみとなった<sup>20)</sup>。

一方、その後再燃を繰り返した例も報告されていること<sup>20)</sup>から注意は必要であるが、本症の診療において自然消退する可能性も考慮する事を提案する。

**【文献】**

- 1) Shulman LE: Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians*, 1975; 88: 70-86.(レベル V)
- 2) Chazerain P, Vigneron AM, Grossin M, et al: Posttraumatic diffuse eosinophilic fasciitis accepted for workers' compensation. *Rev Rhum Engl Ed*, 1997; 64: 433-434.(レベル V)
- 3) Pinal-Fernandez I, Sebea-O'Callaghan A, et al: Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmun Rev*, 2014; 13: 379-382.(レベル V)
- 4) Hashimoto Y, Takahashi H, Matsuo S, et al: Polymerase chain reaction of *Borrelia burgdorferi* flagellin gene in Shulman syndrome. *Dermatology*, 1996; 192: 136-139.(レベル V)
- 5) Silló P, Híntér D, Osterházi E, et al: Eosinophilic Fasciitis associated with *Mycoplasma arginini* infection. *J Clin Microbiol*, 2012; 50: 1113-1117.(レベル V)
- 6) Choquet-Kaantylevsky G, Kanitakis J, Dumas V, et al: Eosinophilic fasciitis and simvastatin. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 1456-1457.(レベル V)
- 7) DeGiovanni C, Chard M, Woollons A: Eosinophilic fasciitis secondary to treatment with atorvastatin. *Clin Exp Dermatol*, 2006; 31: 131-132.(レベル V)
- 8) Buchanan RR, Gordon DA, Mockle TJ, et al: The eosinophilic fasciitis syndrome after phenytoin (dilatrin) therapy. *J Rheumatol*, 1989; 7: 733-736.(レベル V)
- 9) Serratrice J, Peltusaier JF, Champsaur P, et al: Fasciitis with eosinophilia: a possible causal role of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Rev Neurol (Paris)*, 2007;

- 163: 241-243.(レベル V)
- 10) Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al: Possible association between eosinophilic fasciitis and subcutaneous heparin use. *J Rheumatol*, 1988; 25: 383-385.(レベル V)
- 11) Hamilton ME: Eosinophilic fasciitis associated with L-tryptophan ingestion. *Ann Rheum Dis*, 1991; 50: 55-56.(レベル V)
- 12) Waller PA, Clauw D, Cupps T, et al: Fasciitis(not scleroderma) following prolonged exposure to an organic solvent (trichloroethylene). *J Rheumatol*, 1994; 21: 1567-1570.(レベル V)
- 13) Hayashi N, Igarashi A, Matsuyama T, et al: Eosinophilic fasciitis following exposure to trichloroethylene: successful treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol*, 2000; 142: 830-832.(レベル V)
- 14) 鈴木亜希子, 渡辺善康, 森田明理: 化学物質の関与が考えられた好酸球性筋膜炎. *皮膚科診療*, 2004; 20: 719-722.(レベル V)
- 15) Florell SR, Egan CA, Gregory MC, et al: Eosinophilic fasciitis occurring four weeks after the onset of dialysis in a renal failure patient. *J Cutan Med Surg*, 2001; 5: 33-36.(レベル V)
- 16) Sherber NS, Wigley FM, Paget SA: Diffuse fasciitis with eosinophilia developing after local irradiation for breast cancer. *Clin Rheumatol*, 2009; 28: 729-732.(レベル V)
- 17) Mincaño PL, Morabito F, Mandaglio R, et al: Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune phenomena after bone marrow transplantation: report of two cases. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 80-83.(レベル V)
- 18) Beriano F, Cohen MD, Abril A, et al: Eosinophilic fasciitis: clinical characteristics and response to methotrexate. *Int J Rheum Dis*, 2015; 18: 91-98.(レベル V)
- 19) Lebeaux D, François C, Barthe S, et al: Eosinophilic fasciitis(Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2012; 51: 567-561.(レベル V)
- 20) Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, et al: Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 1988; 17: 221-231.(レベル V)
- 21) Antic M, Lautenschlager S, Itin PH: Eosinophilic fasciitis 30 years after-what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. *Dermatology*, 2006; 213: 93-101.(レベル V)
- 22) Blaser KU, Steiger U, Würsch A, et al: Eosinophilic fasciitis with aplastic anemia and Hashimoto's thyroiditis. Review of the literature and report of a typical example. *Schweiz Med Wochenschr*, 1989; 119: 1899-1906.(レベル V)
- 23) Nashel J, Steen V: The use of an elevated aldolase in diagnosing and managing eosinophilic fasciitis. *Clin Rheumatol*, 2014 in press.(レベル V)
- 24) Fahaga V, Medsger TA: Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17: 648-656.(レベル V)



- 25) Doyle JA, Ginsburg WW: Eosinophilic fasciitis. *Med Clin North Am*, 1989; 73: 1157-1166. (レベル V)
- 26) Seibold JR, Rodnan GP, Medsger TA, et al: Circulating immune complexes in eosinophilic fasciitis. *Arthritis Rheum*, 1982; 25: 1180-1185. (レベル V)
- 27) 加藤悦子, 山根謙一, 奥田純一郎ほか: 血清 P-III-P 値が病勢を反映した好酸球性筋膜炎. *皮膚病診療*, 2003; 25: 1367-1376. (レベル V)
- 28) Fujimoto M, Sato S, Ito H, et al: Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol*, 1995; 22: 563-565. (レベル V)
- 29) Nakajima H, Fujiwara S, Shinoda K, et al: Magnetic resonance imaging and serum aldolase concentration in eosinophilic fasciitis. *Intern Med*, 1997; 36: 654-656. (レベル V)
- 30) Jinan M, Ito H, Yamane K, et al: Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis. *Br J Dermatol*, 2004; 151: 407-412. (レベル V)
- 31) 青森祐一郎, 尹 浩慈, 山月徳夫ほか: 血清中可溶性インターロイキン2受容体値が病勢を反映した好酸球性筋膜炎の1例. *皮膚臨床*, 2005; 42: 1293-1297. (レベル V)
- 32) Kirchgesner T, Dallaoudière B, Onozumi P, et al: Eosinophilic fasciitis: Typical abnormalities, variants and differential diagnosis of fasciae abnormalities using MR imaging. *Diagn Interv Imaging*, 2015 in press. (レベル V)
- 33) Moulton SJ, Kransdorf MJ, Ginsburg WW, et al: Eosinophilic fasciitis: spectrum of MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 184: 975-978. (レベル V)
- 34) Baumann F, Brühlmann P, Andreisek G, et al: MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 184: 169-174. (レベル V)
- 35) Kisin EY, Garg A, Grayson PC, et al: Ultrasound assessment of subcutaneous compressibility: a potential adjunctive diagnostic tool in eosinophilic fasciitis. *J Clin Rheumatol*, 2013; 19: 382-385. (レベル V)
- 36) Elder DE, Elder DE et al eds. *Lever's Histopathology of the skin*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 303. (レベル V)
- 37) Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA, et al: Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of twenty cases. *Am J Pathol*, 1979; 96: 493-518. (レベル V)
- 38) Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, et al: Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. *Clin Rheumatol*, 2007; 26: 1445-1451. (レベル V)
- 39) Rodnan GP, DiBartolomeo A, Medsger TA: Proceedings: Eosinophilic fasciitis. Report of six cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome. *Arthritis Rheum*, 1975; 18: 525. (レベル V)
- 40) Blachoff I, Derk CT: Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol*, 2008; 47: 29-35. (レベル V)
- 41) Herson S, Brechignac S, Piette JC, et al: Capillary microscopy during eosinophilic fasciitis in 15 patients: distinction from systemic sclerosis. *Am J Med*, 1990; 88: 598-600. (レベル V)
- 42) Roabouil MB, Maricq HR, Rodnan GP, et al: Capillary microscopy in eosinophilic fasciitis. A comparison with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1983; 26: 617-622. (レベル V)
- 43) Pimenta S, Bernardes M, Bernardo A, et al: Intravenous immune globulins to treat eosinophilic fasciitis: a case report. *Joint Bone Spine*, 2009; 76: 572-574. (レベル V)
- 44) Lebeaux D, Stoe D: Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012; 26: 449-458. (レベル V)
- 45) de Masson A, Bouaziz JD, Pefault de Latour R, et al: Severe aplastic anemia associated with eosinophilic fasciitis: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2013; 92: 69-81. (レベル V)
- 46) Haddad H, Sundaram S, Magro C, et al: Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome, a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2014; 7: 90-92. (レベル V)
- 47) Doyle JA, Connolly SM, Hoagland HC: Hematologic disease in scleroderma syndromes. *Acta Derm Venereol*, 1985; 65: 521-525. (レベル V)
- 48) Jones HR, Beetham WP, Silverman ML, et al: Eosinophilic fasciitis and the carpal tunnel syndrome. *J Neuro Neurol Psychiatry*, 1996; 49: 324-327. (レベル V)
- 49) Naasonova VA, Ivanova MM, Akhazarova VD, et al: Eosinophilic fasciitis. Review and report of six cases. *Scand J Rheumatol*, 1979; 8: 225-233. (レベル V)
- 50) Bachmeyer C, Monge M, Dhôte R, et al: Eosinophilic fasciitis following idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia and Hashimoto's disease. *Dermatology*, 1999; 199: 282. (レベル V)
- 51) Chun JH, Lee KH, Sung MS, et al: Two cases of eosinophilic fasciitis. *Ann Dermatol*, 2011; 23: 81-84. (レベル V)
- 52) Haldic VF, Erkan D, Kirou K, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) positive recurrent eosinophilic fasciitis responsive to cyclophosphamide: a clinical pathology conference held by the Division of Rheumatology at Hospital for Special Surgery. *HSS J*, 2008; 4: 81-86. (レベル V)
- 53) 堀口史太郎: 好酸球性筋膜炎. *Viscat Dermatology*, 2005; 4: 896-897. (レベル V)
- 54) Janzen L, Jeffery JR, Gough J, et al: Response to methotrexate in a patient with idiopathic eosinophilic fasciitis, morphea, IgM hypergammaglobulinemia, and renal involvement. *J Rheumatol*, 1995; 22: 1967-1970. (レベル V)
- 55) Loupasakis K, Derk CT: Eosinophilic fasciitis in a pediatric patient. *J Clin Rheumatol*, 2010; 16: 129-131. (レベル V)
- 56) Debusscher L, Bitar N, De Maubeuge J, et al: Eosinophilic fasciitis and severe aplastic anemia: favorable response to either antithymocyte globulin or cyclosporine A in blood and skin disorders. *Transplant Proc*,

- 1988; 20: 310-313.(レベル V)
- 57) Alonso Castro L, de las Heras E, Moreno C, et al: Eosinophilic fasciitis/generalized morphea overlap successfully treated with azathioprine. *Int J Dermatol*, 2014; 53: 1386-1388.(レベル V)
- 58) Jensen E, Hess B, Hunziker T, et al: Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Schweiz Med Wochenschr*, 2000; 130: 156-160.(レベル V)
- 59) Kato T, Nakajima A, Soejima M, et al: Therapeutic efficacy of intravenous cyclophosphamide concomitant with moderate- to high-dose prednisolone in two patients with fasciitis panniculitis syndrome. *Mod Rheumatol*, 2008; 18: 193-199.(レベル V)
- 60) Schiener R, Behrens-Williams SC, et al: Eosinophilic fasciitis treated with psoralen-ultraviolet A bath photochemotherapy. *Br J Dermatol*, 2000; 142: 804-807.(レベル V)
- 61) Weber HO, Schaller M, Metzler G, et al: Eosinophilic fasciitis and combined UVA1-retinoid-corticosteroid treatment: two case reports. *Acta Derm Venereol*, 2008; 88: 304-306.(レベル V)
- 62) 室園浩一郎, 岸本元代, 中村 健ほか: 好酸球性筋膜炎の1症例. *リハ医学*, 1995; 32: 431-434.(レベル V)
- 63) O'Laughlin TJ, Klima RR, Kenney DE: Rehabilitation of eosinophilic fasciitis. A case report. *Am J Phys Med Rehabil*, 1994; 73: 286-292.(レベル V)
- 64) 菅原 大, 小村一浩, 藤山雄一郎ほか: 小児発症の好酸球性筋膜炎の1例. *西日本皮膚科*, 2008; 70: 614-617.(レベル V)
- 65) Smith LC, Cox NH: Dapsone treatment for eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol*, 2008; 144: 845-847.(レベル V)
- 66) Chung DW, Leibowitz MR: Ketotifen—a therapeutic agent of eosinophilic fasciitis? *J Intern Med*, 1992; 231: 555-559.(レベル V)
- 67) Ristić B, Zecević RD, Karadžić D: Treatment of eosinophilic fasciitis with cimetidine. *Vojnosanit Pregl*, 2001; 58: 437-440.(レベル V)
- 68) Lamson M, Sood DA, Ben Gherbel I, et al: Shulman syndrome. A report of 4 cases and review of the literature. *Tunis Med*, 2006; 84: 189-194.(レベル V)
- 69) Tzaribachev N, Hölzer U, Schedel J, et al: Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 930-932.(レベル V)
- 70) Khanna D, Agrawal H, Clements PJ: Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 1184-1188.(レベル V)
- 71) Stork J, Němcová D, Hozá J, et al: Eosinophilic fasciitis in an adolescent girl with lymphadenopathy and vitiligo-like and linear scleroderma-like changes. A case report. *Clin Exp Rheumatol*, 1996; 14: 337-341.(レベル V)
- 72) Manzini CU, Sebastiani M, Giuggioli D, et al: D-penicillamine in the treatment of eosinophilic fasciitis: case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 183-187.(レベル V)
- 73) Kato Y, Naito Y, Narita Y, et al: D-penicillamine-induced myasthenia gravis in a case of eosinophilic fasciitis. *J Neurol Sci*, 1997; 146: 85-86.(レベル V)
- 74) Allen SC: Eosinophilic fasciitis in an African—possible benefit of chloroquine treatment. *Postgrad Med J*, 1984; 60: 685-686.(レベル V)
- 75) Islam MN, Islam MA, Abdal SJ, et al: Eosinophilic fasciitis: what matters in management in a developing country—a case report with two and a half-year follow-up. *J Health Popul Nutr*, 2012; 30: 117-120.(レベル V)
- 76) Jones AC, Doherty M: Eosinophilic fasciitis with late onset arthritis responsive to sulfasalazine. *J Rheumatol*, 1993; 20: 750-751.(レベル V)
- 77) Kim SW, Kice L, Champlin R, et al: Aplastic anemia in eosinophilic fasciitis: responses to immunosuppression and marrow transplantation. *Haematologia (Budap)*, 1997; 28: 131-137.(レベル V)
- 78) Cetkovský P, Koza V, Cetkovská P, et al: Successful treatment of severe Shulman's syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 21: 637-639.(レベル V)
- 79) Bonnotte B, Chauffert B, Caillot D, et al: Successful treatment with antithymocyte globulin and cyclosporin A of a severe aplastic anaemia associated with an eosinophilic fasciitis. *Br J Rheumatol*, 1998; 37: 1358-1359.(レベル V)
- 80) Suzuki G, Itoh Y, Horiuchi Y: Surgical management of eosinophilic fasciitis of the upper extremity. *J Hand Surg Br*, 1997; 22: 405-407.(レベル V)
- 81) Neumeister MW, Robertson GA: Therapeutic fasciectomy for eosinophilic fasciitis. *Ann Plast Surg*, 1998; 41: 308-310.(レベル V)
- 82) 遠藤平仁, 石河 肇, 中島真男: 自然寛解を認めた好酸球性筋膜炎の2症例. *埼玉医科大学雑誌*, 1986; 20: 836-838.(レベル V)
- 83) 森原 誠, 桑垣 亮, 益田浩司: 好酸球性筋膜炎の1例. *皮膚科の臨床*, 2001; 43: 336-337.(レベル V)
- 84) Michel CJ, Doyle JA, Ginsberg WW: Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. *Mayo Clin Proc*, 1981; 56: 27-34.(レベル V)
- 85) Danis R, Akbulut S, Altintas A, et al: Unusual presentation of eosinophilic fasciitis: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*, 2010; 4: 46.(レベル V)

好酸球性筋膜炎 アンケート

●数字を記入ください。

- ・過去 5 年間に貴院で本症と診断した症例数 ( )

そのうち、

- ・厚労省診断基準を満たした症例数 ( )
- ・厚労省診断基準(表 1)を満たし、重症度分類で重症と診断された症例数 ( )
- ・欧米の診断基準案(表 2)を満たした症例数 ( )

●最も近い回答をお答えください。

- ・診断基準を ( )

- a. 知らない
- b. 知っている
- c. 臨床の現場で使用したことがある
- d. 臨床の現場で役に立った

- ・診療ガイドラインを ( )

- a. 知らない
- b. 知っている
- c. 臨床の現場で使用したことがある
- d. 臨床の現場で役に立った

**表 1: 厚労省 診断基準**

大項目

四肢の対称性の板状硬化  
但し、レイノー現象を欠き、全身性強皮症を除外しうる

小項目 1

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

小項目 2

MRI 等の画像検査で筋膜の肥厚

大項目及び小項目 1 ないし大項目及び小項目 2 で診断確定

**表 2: Proposed criteria for the diagnosis of patients with eosinophilic fasciitis. (Pinal-Fernandez, I. et al. ; Autoimmun Rev 13:379, 2014 )**

大基準

1. Swelling, induration, and thickening of the skin and subcutaneous tissue that is symmetrical or non-symmetrical, diffuse (extremities, trunk and abdomen) or localized (extremities)
2. Fascial thickening with accumulation of lymphocytes and macrophages with or without eosinophilic infiltration (determined by full-thickness wedge biopsy of clinically affected skin)

小基準

1. Eosinophilia  $> 0.5 \times 10^9/L$
2. Hypergammaglobulinemia  $> 1.5 \text{ g/L}$
3. Muscle weakness and/or elevated aldolase levels
4. Groove sign and/or peau d'orange
5. Hyperintense fascia on MR T2-weighted images

Exclusion criteria: diagnosis of systemic sclerosis.

Presence of both major criteria, or one major criterion plus 2 minor criteria, establishes the diagnosis of eosinophilic fasciitis.

### 資料 3

先日はご協力いただき、誠にありがとうございます。先日は、好酸球性筋膜炎に関する調査にご協力をいただき、誠にありがとうございます。全国 654 施設にご協力いただいた診断基準および診療ガイドラインについての周知・利用状況調査は以下のような結果となりました。

#### ●診断基準を( )

- a, 知らない 70 施設
- b, 知っている 121 施設
- c, 臨床の現場で使用したことがある 19 施設
- d, 臨床の現場で役に立った 11 施設

#### ●診療ガイドラインを( )

- a, 知らない 101 施設
- b, 知っている 97 施設
- c, 臨床の現場で使用したことがある 16 施設
- d, 臨床の現場で役に立った 8 施設

「臨床の現場で使用したことがある」ものの「臨床の現場で役に立った」という評価に至っていないという回答が相当数ございました。つきましては、診断基準および診療ガイドラインの将来の改定のため、「臨床の現場で使用したことがある」とご回答いただいた施設に、以下のご質問をさせていただければと存じます。

1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか？

理由；

2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。

ご意見；

## 硬化性萎縮性苔癬のアンケート調査結果について

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	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学 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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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講座 教授

### 研究要旨

2016年に硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会雑誌にて報告した。そこで、LSAの実態を把握するとともに、患者の予後やQOLの改善を目的として、本邦における症例数、診断基準、重症度に関するアンケート調査を行った。その結果、「診断基準」を臨床使用したが「役に立った」と思わなかった施設が、主施設では6病院、一般施設では11病院あった。また、「診療ガイドライン」を臨床使用したが、「役に立った」と思わなかった施設が、主施設では1病院、一般施設では6病院あった。これらの施設を対象に、追加のアンケートを行った。その結果、「診断基準」が臨床で役に立たなかった理由として、「表現は簡潔だが、イメージがつかみにくく、やや抽象的」との意見がみられた。逆に「シンプルで分かりやすい」との意見も見られた。「診療ガイドライン」が今後臨床で役に立つためのご意見として、「エビデンスは低いものの試されたことのある治療法についても記載してほしい。」との意見や「臨床症状や病理写真を少し入れると分かりやすい」との意見がみられ、今後の改訂の参考にしたい。

### A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、女性の外陰部に好発する

硬化局面を呈する疾患である。病変による難治性の瘙痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛、陰唇の癒着や膣口狭窄によって患者の

QOLは著しく低下する。

2016年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(図1、2)。そこで、我々は、硬化性萎縮性苔癬の実態を把握するとともに、患者の予後やQOLの改善を目的として、本邦における症例数、診断基準、重症度に関するアンケート調査を行った。その結果、診断基準を臨床使用した施設の41.3%(19/46)では「役に立った」と回答した。一方で、診断基準を臨床使用したが「役に立った」と思わなかった施設が、主施設では6病院、一般施設では11病院あり、これらの施設を対象に、追加のアンケートを行った。

また、診療ガイドラインを臨床使用した施設の54.8%(17/31)では「役に立った」と回答した。一方で、診療ガイドラインを臨床使用したが、「役に立った」と思わなかった施設が、主施設では1病院、一般施設では6病院あり、これらの施設を対象に、追加のアンケートを行った。

## B. 研究方法

前回のアンケートで、「診断基準」を臨床使用したが「役に立った」と思わなかった施設が、主施設では6病院、一般施設では11病院あった。また、「診療ガイドライン」を臨床使用したが、「役に立った」と思わなかった施設が、主施設では1病院、一般施設では6病院あった。これらの施設を対象に、追加の以下の2つの質問をアンケートした。

1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせい

ただけますでしょうか？

2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。

アンケート用紙を送付して、回答、返送していただいた。

(倫理面への配慮)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、患者から文書による同意を取得する。ただし、同意取得が困難な場合は、この研究の内容をホームページに掲載し、情報公開を行う。研究に同意されない場合はご連絡いただく。

## C. 研究結果

### 1) 「診断基準」についての質問と回答(図1)

なぜ、「診断基準」が臨床の現場で役に立ったという評価にいたらなかったか、理由について質問した。その結果、3施設から回答があり、「外見的な所見が多様で生検しないと結局分からないから。」「表現は簡潔ですが、イメージがつかみにくく、やや抽象的。」「診断基準はシンプルでとても分かりやすいです。」との意見が得られた。

次に、「診断基準」が臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺った。その結果、3施設から回答があり、「どのような場合に皮膚生検するか明記する。」「Extragenital LSの場合、他の疾患、特にmorphaea, scarとの鑑別が異なる意見が出てまともにくく、診断はExpert opinionに頼らざるを得ないことが多いです。」「硝子様均質化」

の特徴を記載して頂けますと助かります。」

「好発年齢（高齢者に多い）、性別（女性に多い）、好発部位など具体的な記載を入れたほうが良いと思います。」とのご意見が得られた。

## 2) 「診療ガイドライン」についての質問と回答 (図2)

なぜ、「診療ガイドライン」が臨床の現場で役に立ったという評価にいたらなかったか、理由について質問した。その結果、2施設から回答があり、「新しい治療法の内容がないから」「女性の高齢者の外陰に生じた場合は、ガイドラインなしでも診断可能であること。」とのご意見が得られた。

次に、「診療ガイドライン」が臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺った。その結果、2施設から回答があり、「エビデンスは低いものの試されたことのある治療法についても述べる。」「臨床症状や病理写真を少し入れると分かりやすい。」とのご意見が得られた。

## D. 考案

今回のアンケートの結果から、「診断基準」が臨床の現場で役に立ったという評価にいたらなかった理由として、「外見的な所見が多様で生検しないと結局分からないから。」との意見があったが、「診断基準」には病理学的所見について説明があるため、生検したのちに「診断基準」が役に立つと思われた。また、「表現は簡潔ですが、イメージがつかみにくく、やや抽象的。」との意見がある一方で、「診断基準はシンプルでとても分かりやすいです。」と

の意見も得られた。写真などの画像をいれることでイメージが得られやすくなると思われ、今後検討していきたい。

また、「診断基準」が臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺ったところ、「どのような場合に皮膚生検するか明記する。」との意見がみられたが、「診断ガイドライン」の中に「CQ3、診断に皮膚生検は有用か？」との項目があり、こちらには、「悪性腫瘍やその合併症が疑われる場合、他の疾患との鑑別が困難な場合は皮膚生検の施行を推奨する。」と明記してあり、こちらを参照していただくことが望ましいと思われた。また、「Extragenital LS の場合、他の疾患、特に morphea, scar との鑑別が異なる意見が出てまとまりにくく、診断は Expert opinion に頼らざるを得ないことが多いです。「硝子様均質化」の特徴を記載して頂けますと助かります。」との意見についても、「診断ガイドライン」の中の「CQ3、診断に皮膚生検は有用か？」との項目に、「真皮は、帯状にヒアリン化しており、同部は無構造で浮腫性である。同部に血管拡張や血管外への赤血球の漏出がみられる。ヒアリン化部位の下に帯状の細胞浸潤がみられることがあるが、時間とともにまばらになったり部分的になる。」と詳しく説明がある。

「好発年齢（高齢者に多い）、性別（女性に多い）、好発部位など具体的な記載を入れたほうが良いと思います。」とのご意見についても、「診断ガイドライン」の中の「CQ2、診断にどのような臨床所見が有用か？」という項目の中に、好発年齢や性別、部位について詳しく記載があるため、「診断基準」を使用する際



に「診療ガイドライン」を参照していただくことで、さらに臨床に役立つものになると思われた。

次に、「診療ガイドライン」が臨床の現場で役に立ったという評価にいたらなかった理由として、「新しい治療法の内容がないから」、そして、改善のためには「エビデンスは低いものの試されたことのある治療法についても述べる。」とのご意見が得られたため、今後も新しい治療法について記載していきたい。また、「臨床症状や病理写真を少し入れると分かりやすい。」とのご意見をいただいたため、今後の診療ガイドラインには、分かりやすい臨床症状や病理写真を追加していきたい。

## E. 結 論

「診断基準」と「診療ガイドライン」が臨床の現場で役に立つためのご意見をアンケートした。「診断基準」と「診療ガイドライン」の両方を活用していただくことで臨床の現場でより役立つと思われた。しかし、認知度が未だ少数であることから、今後、更なる啓蒙運動の必要性が示唆された。また、今後の「診断基準」と「診療ガイドライン」には、分かりやすい臨床症状や病理写真の追加も検討する必要性が示唆された。

## 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

なし

図1：「診断基準」についての質問と回答

### 「診断基準」についての質問

1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか？

- ・ 外見的な所見が多様で生検しないと結局分からないから。
- ・ 表現は簡潔ですが、イメージがつかみにくく、やや抽象的。
- ・ 診断基準はシンプルでとても分かりやすいです。(前回回答者と異なります)

2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。

- ・ どのような場合に皮膚生検するか明記する。
- ・ Extragenital LSの場合、他の疾患、特にmorphea, scarとの鑑別が異なる意見が出てまとまりにくく、診断はExpert opinionに頼らざるを得ないことが多いです。「硝子様均質化」の特徴を記載して頂けますと助かります。
- ・ 好発年齢(高齢者に多い)、性別(女性に多い)、好発部位など具体的な記載を入れたほうが良いと思います。

図2：「診療ガイドライン」についての質問と回答

### 「診療ガイドライン」についての質問

1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか？

- ・ 新しい治療法の内容がないから
- ・ 女性の高齢者の外陰に生じた場合は、ガイドラインなしでも診断可能であること。

2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。

- ・ エビデンスは低いものの試されたことのある治療法についても述べる。
- ・ 臨床症状や病理写真を少し入れると分かりやすい。

## 【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	全身性強皮症の病院、全身性強皮症の治療、全身性強皮症の皮膚症状	尹 浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	
2	茂木精一郎	強皮症/ボセンタン	宮地良樹編	「最新キーワードで読み解くAll about 皮膚科学」	メディカルレビュー社	東京	2019	pp. 188-189.
3	茂木精一郎	レイノー現象と皮膚潰瘍の治療		SSK 膠原、2019; No. 193,	一般社団法人 全国膠原病友の会	東京	2019	pp. 18-19.
4	茂木精一郎	強皮症	宮地良樹、安部正敏編	「ジェネラリスト必携 この皮膚疾患のこの発疹」	医学書院	東京	2019	pp. 61-64.
5	後藤大輔	強皮症の用語解説「シクロスポリン(商品名:ネオオール)」	尹浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	147-148
6	後藤大輔	強皮症の用語解説「シクロホスファミド(商品名:エンドキサン)」	尹浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	148-149
7	後藤大輔	強皮症の用語解説「タクロリムス水和物(商品名プログラフ、プロトピック)」	尹浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	153-154
8	後藤大輔	強皮症の用語解説「副腎皮質ステロイド」	尹浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	156-158
9	長谷川 稔	福祉その他	尹 浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	発症から検査、治療、サポート体制まで 強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	126-130
10	長谷川 稔	強皮症の用語解説 高額かつ長期	尹 浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	発症から検査、治療、サポート体制まで 強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	141
11	長谷川 稔	指定難病・身体障害者認定	尹 浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	発症から検査、治療、サポート体制まで 強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京	2019	150-151
12	波多野 将	右心不全	小室 一成	別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.5 循環器症候群(第3版) I -その他の循環器疾患を含めて-	日本臨牀社	東京都	2019	52-58
13	波多野 将	肺高血圧症患者の治療とケア	監修:眞茅みゆき 編集:池亀俊美、加藤尚子、大津美香	心不全ケア教本 第2版	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京都	2019	131-137
14	波多野 将	全身性強皮症と呼吸器症状・心症状、エボプロステノール、エンドセリン受容体拮抗薬、セレキシパグ、PDE-5阻害薬	尹浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	保健同人社	東京都	2019	80-82、83-84、134-136、152、166
15	麦井直樹	全身性強皮症の治療リハビリテーション	尹浩信、竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆	強皮症のすべてがわかる本	健康同人社	東京	2019	35-40

【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	Kanemaru H, Ihn H.	Successful treatment of occult pancreatic melanoma using BRAF/MEK inhibitors.	J Dermatol		in press	
2	Urata K, Kajihara I, Miyachi H, Mijiddorj T, Otsuka-Maeda S, Sakamoto R, Sawamura S, Kanemaru H, Kanazawa-Yamada S, Makino K, Aoi J, Makino T, Fukusima S, Komohara Y, Ihn H.	The Warburg effect and tumor immune microenvironment in extramammary Paget's disease: overexpression of LDHA correlates with immune resistance.	J Eur Acad Dermatol		in press	
3	Kawano Y, Egawa K, Egawa G, Noguchi H, Ihn H.	Spontaneous regression of genital warts at untreated sites following electrocoagulation treatment for the lesions at the other sites.	J Dermatol		in press	
4	Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, Kimura U, Kano R, Yaguchi T, Fukushima S, Ihn H.	Tinea unguium caused by terbinafine-resistant Trichophyton rubrum successfully treated with fosravuconazole.	J Dermatol		in press	
5	Miyashita K, Matsuo A, Johno M, Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, Kimura U, Kano R, Yaguchi T, Ihn H.	Subcutaneous cystic phaeohyphomycosis caused by Exophiala jeanselmei.	J Dermatol		in press	
6	Ueda S, Takata N, Ikeda S, Saito Y, Ozaki K, Sakata K, Matsumura T, Yamamoto-Ibusyku M, Murakami Y, Jodai T, Fukushima S, Yoshida N, Kamba T, Araki E, Iwase H, Fujii K, Ihn H, Kobayashi Y, Minamino T, Yamagishi M, Maemura K, baba H, Matsui K,	Differential predictive factors in patients with or without cancer history. Experience frm multi-center surveillance.	Medicine		in press	
7	Kimura T, Akamatsu Y, Kajihara T, Fukushima S, Ihn H.	A case of metastatic extramammary Paget's disease treated with trastuzumab-biosimilar monotherapy after S-1 and docetaxal combination chemotherapy.	J Dermatol		in press	
8	Kawabata K, Makino T, Makino K, Kajihara I, Fukushima S, Ihn H.	IL-16 expression is increased in the skin and sera of patients with systemic sclerosis.	Rheumatology		in press	
9	Sawamura S, Kajihara I, Ihn H.	A case of scleroderma associated with interstitial neutrophilic granulomatous reaction.	Austra J Dermatol		in press	
10	Sakai K, Fukushima S, Mizuhashi S, Jinnin M, Makino T, Inoue Y, Ihn H.	The effect of topical immunotherapy with squaric acid dibutylester (SADBE) for alopecia areata in Japanese patients.	Allergol Int		in press	
11	Okamura K, Fukushima S, Yamashita J, Abe Y, Hayashi M, Hozumi Y, Ihn H, Suzuki T.	Natural course of epidermolysis bullaosa simplex with mottled pigmentation in a Japanese family with p.P25L mutation in KRT5	J Dermatol		in press	
12	Kanemaru H, Honda N, Kubo Y, Nishihara H, Onuma T, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Case of cutaneous myoepithelioma managed with surgical resection without recurrence for 4 years.	J Dermatol		in press	
13	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	
14	Miyamura T, Egashira S, Yoshino Y, Sawatari M, Nishihara T, Ihn H.	Papulonecrotic tuberculid after Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination with lung infiltration that mimics disseminated BCG infection.	J Dermatol		in press	

15	Miyashita A, Fukushima S, Tsukamoto H, Itai H, Miyamoto H, Nakahara S, Kubo Y, Kimura T, Kuriyama H, Ihn H.	Nivolumab-induced colitis in a patient with malignant melanoma: A case report and immunological analysis.	J Dermatol	46	e339-e34	2019
16	Fujisawa Y, Yoshikawa S, Minagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, Noma N, Nakamura Y, Asai J, Kato J, Fujiwara S, Fukushima S, Uehara J, Hoashi T, Kaji T, Fujimura T, Namikawa K, Yoshioka M, Murao N, Ogata D, Matsuyama K, Hatta N, Shibayama Y, Fujiyama T, Ishikawa M, Yamada D, Kishi A, Nakamura Y, Shimiauchi T, Fujii	Clinical and histopathological characteristics and servival analysis of 4594 Japanese patients with melanoma.	Cancer Med	8	2146-215	2019
17	Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Uehara J, Fujisawa Y, Takenouchi T, Otsuka M, Uchi H, Ihn H, Hatsumichi M, Minami H	Long-term follow up of nivolumab in previously untreated Japanese patients with advanced or recurrent malignant melanoma	Cancer Sci	110	995-200	2019
18	Nakashima S, Jinnin M, Ide M, Kajihara I, Igata T, Harada M, Masuguchi S, Fukushima S, Masuzawa M, Masuzawa M, Amoh Y, Ihn H	A potential significance of circ 0024169 down regulation in angiosarcoma tissue.	BioScience Trends	8	129-133	2019
19	Ihn H	Eosinophilic faciitis: from pathophysiology to treatment.	Allergol Int	68	437-439	2019
20	Tsuchiya N, Zhang R, Iwama T, Ueda N, Liu T, Tatsumi M, Sasaki Y, Shimoda R, Osako Y, Sawada Y, Kubo Y, Miyashita A, Fukushima S, Cheng Z, Nakai R, Takubo K, Okada S, Kaneko S, Ihn H, Kaisho T, Nishimura Y, Senju G, Fujioji Y, Kajimura T, Yasuda Y, Otsuka-Maeda S, Sakamoto R, Sawamura S, Yamada-Kanazawa S, Egashira S, Inoue K, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Morinaga J, Ikeda T, Ihn H.	Type I interferon delivery by iPSC-derived myeloid cells elicits antitumor immunity via XCR1+ dendritic cells.	Cell Rep	29	162-175	2019
21	Otsuka-Maeda S, Sakamoto R, Sawamura S, Yamada-Kanazawa S, Egashira S, Inoue K, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Morinaga J, Ikeda T, Ihn H.	Serum cell-free DNA levels are a useful marker for extramammary Paget disease.	Br J Dermatol		505-511	2019
22	Noguchi H, Matsumoto T, Kumura U, Hiruma M, Kano R, Yaguchi T, Fukushima S, Ihn H.	Fungal melanonychia caused by Candida parapsilosis successfully treated with oral fosravuconazole.	J Dermatol	46	911-913	2019
23	Kuriyama H, Kajihara I, Kanemaru H, Nishimura Y, Igata T, Masuguchi S, Imaoka Y, Makino K, Ihn H	Brain abcess in an angiosarcoma patient during a disease-free interval.	Drug Discov T	13	175-176	2019
24	Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M, Kimura U, Yaguchi T, Hirose M, Fukushima S, Ihn H	Interdigital hyalohyphomycosis caused by members of the Fusarium solani species complex	Acta Derm Venereol	99	835-836	2019
25	Fujisawa Y, Yoshikawa S, Miyagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, Noma N, Nakamura Y, Asai J, Kato J, Fujiwara S, Fukushima S, Uehara J, Hoashi T, Kaji T, Fujimura T, Namikawa K, Yoshioka M, Murata N, Ogata D, Matsuyama K, Hatta N, Shinbayama Y, Fujiyama T, Ishikawa M, Yamada D, Kishi A, Nakamura Y, Shimauchi T, Fujii	Classification of 3097 patients from the Japanese melanoma study database using the American Joint committee on cancer eighth edition cancer staging system.	J Dermatol Sci	94	284-289	2019

26	Morita A, Okuyama R, Katoh N, Tateishi C, Masuda K, Komori T, Ogawa E, Makino T, Nishida E, Nishimoto S, Muramoto K, Tsuruta D, Ihn H.	Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with psoriatic arthritis and inadequate response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a prospective, observational study.	Modern Rheumatol	5	#####	2019
27	Maeda-Otsuka S, Kajihara I, Tasaki Y, Yamada-Kanazawa S, Sakamoto R, Sawamura S, Masuzawa M, Amoh Y, Hoshina D, Abe R, Komohara Y, Ihn H.	Hypoxia accelerates the progression of angiosarcoma through the regulation of angiosarcoma cells and tumor microenvironment.	J Dermatol Sci	99	123-132	2019
28	Urata K, Kajihara I, Myangat TM, Tasaki Y, Otsuka-Maeda S, Sawamura S, Kanazawa-Yamada S, Sakamoto R, Makino K, Aoi J, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.	Overexpression of cyclin-dependent kinase 4 protein in extramammary Paget's disease.	J Dermatol	45	444-448	2019
29	Yamada-Kanazawa S, Kajihara I, Kobayashi A, Watanabe C, Ihn H.	Infliximab improved the refractory cutaneous involvement in a patient with dermatomyositis.	Dermatol Ther	12	e12859	2019
30	Yamada-Kanazawa S, Tasaki Y, Kajihara I, Sakamoto R, Maeda-Otsuka S, Ihn H.	The expression of EpCAM in extramammary Paget's disease.	Intractable Rare Dis Res	8	20-23	2019
31	Kubo Y, Fukushima S, Inamori Y, Tsuruta M, Egashira S, Yamada-Kanazawa S, Nakahara S, Tokuzumi A, Miyashita A, Aoi J, Kajihara I, Tomita Y, Wakamatsu K, Jinnin M, Ihn H.	Serum concentrations of HGF are correlated with response to anti-PD-1 antibody therapy in patients with metastatic melanoma.	J Dermatol Sci	96	33-40	2019
32	Egashira S, Jinnin M, Makino K, Ajino M, Shimozono N, Okamoto S, Tasaki Y, Hirano A, Ide M, Kajihara I, Aoi J, Harada M, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H.	Recurrent fusion gene, ADCK4-NUMBL in cutaneous squamous cell carcinoma mediates cell proliferation.	J Invest Dermatol	139	954-957	2019
33	Aoi J, Kajihara I, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H.	Simple and effective modification of axial frontonasal flap to prevent flap distortion.	J Dermatol	46	e46-e47	2019
34	尹 浩信	真皮から考えた、皮膚老化の機序について	Aesthetic Dermatol	29	39-42	2019
35	尹 浩信	全身性強皮症	指定難病ペディア2019		s134-s135	2019
36	尹 浩信	第37回日本美容皮膚科学会総会・学術大会開催にあたって	Bella Pella	4	120-121	2019
37	尹 浩信	第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会より 大会を終えて	マルホ皮膚科セミナー	257	14-16	2019
38	Miyagawa T, Taniguchi T, Saigusa R, Fukayama M, Takahashi T, Yamashita T, Hirabayashi M, Miura S, Nakamura K, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	Fli1 deficiency induces endothelial adiponectin expression, contributing to the onset of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. (原著)	Rheumatology (Oxford)	in press		
39	Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, Asano Y, Sato S.	Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. (原著)	J Dermatol	46	1006-1011	2019
40	Asano Y, Masui Y, Toyama T, Sato S.	Unique correlation profile of adiponectin and retinol-binding protein 4 in patients with systemic sclerosis.	J Dermatol	46	819-820	2019
41	Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Fukasawa T, Ebata S, Miura S, Toyama T, Yoshizaki A, Sumida H, Asano Y, Oba K, Sato S.	Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: a retrospective observational study. (原著)	Arthritis Res Ther	21	129	2019

42	Fukui Y, Miyagawa T, Hirabayashi M, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Nakamura K, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y	Possible association of decreased serum CXCL14 levels with digital ulcers in patients with systemic sclerosis. (原著)	J Dermatol	46	584-589	2019
43	Asano Y, Takahashi T, Saigusa R.	Systemic sclerosis: Is the epithelium a missing piece of the pathogenic puzzle? (原著)	J Dermatol Sci	94	259-265	2019
44	Ohta S, Matsuura M, Kawashima Y, Cai X, Taniguchi M, Okochi H, Asano Y, Sato S, Ito T.	Facile fabrication of PEG-coated PLGA microspheres via SPG membrane emulsification for the treatment of scleroderma by ECM degrading enzymes. (原著)	Colloids Surf B Biointerfaces	179	453-461	2019
45	Kuzumi A, Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Miura S, Yoshizaki A, Sumida H, Asano Y, Sato S.	Serum levels of human $\beta$ -defensin 2: possible association with fibrosis and vasculopathy in patients with systemic sclerosis. (原著)	J Eur Acad Dermatol Venereol	33	e272-e274	2019
46	Shimizu T, Ogawa Y, Tomita O, Asano Y, Shimada S, Kawamura T.	Coexistence of anti-topoisomerase I and anti-RNA polymerase III antibody in a patient with overlap syndrome.	Eur J Dermatol	29	93-94	2019
47	Saigusa R, Yamashita T, Miura S, Hirabayashi M, Nakamura K, Miyagawa T, Fukui Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	A potential contribution of decreased galectin-7 expression in stratified epithelia to the development of cutaneous and oesophageal manifestations in systemic sclerosis. (原著)	Exp Dermatol	28	536-542	2019
48	Miyagawa T, Asano Y, Saigusa R, Hirabayashi M, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Nakamura K, Miura S, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sato S	A potential contribution of trappin-2 to the development of vasculopathy in systemic sclerosis. (原著)	J Eur Acad Dermatol Venereol	33	753-760	2019
49	Yamashita T, Asano Y, Saigusa R, Taniguchi T, Hirabayashi M, Miyagawa T, Nakamura K, Miura S, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S	Cyclophosphamide Pulse Therapy Normalizes Vascular Abnormalities in a Mouse Model of Systemic Sclerosis Vasculopathy. (原著)	J Invest Dermatol	139	150-116	2019
50	Yamashita T, Asano Y, Saigusa R, Taniguchi T, Nakamura K, Miura S, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Hirabayashi M, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S	Increased expression of aquaporin-1 in dermal fibroblasts and dermal microvascular endothelial cells possibly contributes to skin fibrosis and edema in patients with systemic sclerosis. (原著)	J Dermatol Sci	93	24-32	2019
51	Motegi S, Sekiguchi A, Sekine Y, Nakayama H, Suzuki K, Ishikawa	Prevalence and clinical characteristics of overactive bladder in systemic sclerosis.	Modern Rheumatology	in press		
52	Motegi S, Sekiguchi A, Sekine Y, Nakayama H, Suzuki K, Ishikawa	Prevalence and clinical characteristics of overactive bladder in systemic sclerosis.	Modern Rheumatology	in press		
53	Motegi S, Ishikawa M, Sekiguchi A, Ishikawa O.	Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and/or Gemcitabine-Induced Scleroderma Accompanied by Acanthosis Nigricans-Like Skin Changes	Case Rep Dermatol	11	273-277	2019
54	Sekiguchi A, Motegi S (Double first author and Corresponding author), Fujiwara C, Yamazaki S, Inoue Y, Uchiyama A, Akai R, Iwawaki T, Ishikawa O	Inhibitory effect of kaempferol on skin fibrosis in systemic sclerosis by the suppression of oxidative stress	Journal of Dermatological Science	96	8-17	2019
55	Motegi S, Sekiguchi A, Yonemoto Y, Mieda T, Chikuda H, Ishikawa O	Demographic and clinical characteristics of spinal calcinosis in systemic sclerosis: Possible association with peripheral angiopathy	Journal of Dermatology	46	33-36.	2019
56	Perera LMB, Sekiguchi A, Uchiyama A, Uehara A, Fujiwara C, Yamazaki S, Yokoyama Y, Ogino S, Torii R, Hosoi M, Ishikawa O, Motegi S	The regulation of skin fibrosis in systemic sclerosis by extracellular ATP via P2Y2 purinergic receptor	Journal of Investigative Dermatology	139	890-899	2019

57	Fujiwara C, Uehara A, Sekiguchi A, Uchiyama A, Yamazaki S, Ogino S, Yokoyama Y, Torii R, Hosoi M, Suto C, Tsunekawa K, Murakami M, Ishikawa O, Motegi S	Suppressive Regulation by MFG-E8 of Latent Transforming Growth Factor $\beta$ -Induced Fibrosis via Binding to $\alpha$ v Integrin: Significance in the Pathogenesis of Fibrosis in Systemic Sclerosis	Arthritis & Rheumatology	71	302-314	2019
58	Kaneko Y, Nunokawa T, Taniguchi Y, Yamaguchi Y, Gono T, Masui K, Kawakami A, Kawaguchi Y, Sato S, Kuwana M	Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multicenter cohort study	Rheumatology	59	112-119	2020
59	Higuchi T, Takagi K, Tochimoto A, Ichimura Y, Norose T, Katsumata Y, Masuda I, Yamanaka H, Morohoshi T, Kawaguchi Y	Antifibrotic effects of 2-carba cyclic phosphatidic acid (2ccPA) in systemic sclerosis: contribution to the novel treatment	Arthritis Res Ther	21	103	2019
60	Hanaoka M, Katsumata Y, Kawasumi H, Kawaguchi Y, Yamanaka H	KL-6 is a long-term disease-activity biomarker for interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, but is not a short-term disease-activity biomarker	Mod Rheumatol	29	625-32	2019
61	Shima Y, Kawaguchi Y, Kuwana M	Add-on tocilizumab (TCZ) versus conventional treatment for systemic sclerosis, and cytokine analysis to identify an endotype to TCZ therapy	Mod Rheumatol	29	134-9	2019
62	Ota Y and *Kuwana M	endothelial cells and endothelial progenitor cells in pathogenesis of systemic sclerosis	Eur. J. Rheumatol	in press		
63	Kuwana M, and Azuma A	Nintedanib: new indication for systemic sclerosis associated interstitial lung disease.doi:10.1080/14397595.2019.1696505	Mod. Rheumatol	Epub ahead of print		
64	Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura S, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H, Japanese Circulation Society and Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension	Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017)	Circ. J	83(4)	842-945	2019
65	Bruni C, Shirai Y, Kuwana M, and Matucci-Cerinic M	Cyclophosphamide: similarities and differences in the treatment of SSc and SLE	Lupus	28(5)	571-574	2019
66	Yasuoka H, Tam YY, Okazaki Y, Tamura Y, Matsuo K, Feghali-Bostwick C, Takeuchi T, and Kuwana M	Fos-related antigen-1 transgenic mouse as a model for systemic sclerosis: a potential role of M2 polarization	J. Scleroderma Relat. Disord	4(2)	137-148	2019
67	Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Pezet S, Cauvet A, Leblond A, Fretheim H, Garen T, Kuwana M, Molberg Ø, and Allanore Y	Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	Arthritis Rheumatol	71(6)	972-982	2019

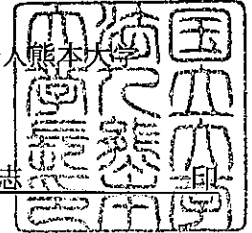


68	Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre-Sancho JJ, Truchetet ME, Braun-Moscovici Y, Iannone F, Chotchaeva F, Lescoat A, Siegert E, Castellví I, Airò P, Vettori S, De Langhe E, Hachulla E, Erler A, Ananieva LP, Krusche M, López-Longo FJ, Distler JHW, Hunzelmann N, Hoffmann-Vold AM, Riccieri V, Hsu VM, Rosa Pozzi M, Ancuta C, Rosato E, Mihai C, <u>Kuwana M</u> , Saketkoo LA, Chizzolini C, Hesselstrand R, Ullman S, Yavuz S, Rednic S, Caimmi C, Lévy V, Allanore Y for	Outcomes of systemic sclerosis patients treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study	Ann. Rheum. Dis.	78(7)	979-987	2019
69	Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, <u>Kuwana M</u> , Maher TM, for the GENESYS trial investigators	Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	N. Engl. J. Med	380(26)	2518-2528	2019
70	Hamaguchi Y, <u>Kuwana M</u> , and Takehara K	Performance evaluation of a line blot assay for detection of anti-PM-Scl antibody in Japanese patients with systemic sclerosis	Int. J. Rheum. Dis	22(9)	746-175	2019
71	Volkman ER, Tashkin DP, <u>Kuwana M</u> , Li N, Roth M, Charles J, Hant FN, Bogatkevich GS, Akter T, Kim G, Goldin J, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Elashoff DM, Silver DM, and Alessi S	Progression of interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: The Importance of Pneumoproteins Krebs von den Lungen 6 and CCL18	Arthritis Rheumatol	71(12)	2059-2066	2019
72	Jinnin M, Ohta A, Ishihara S, et al.	First external validation of sensitivity and specificity of the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies with a Japanese cohort.(原著)	Ann Rheum Dis	in press		
73	Hara T, Ikeda T, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Tabata K, Fujii T, Jinnin M	Peripheral blood eosinophilia is associated with the presence of skin ulcers in patients with systemic sclerosis (原著)	J Dermatol	46	334-337	2019
74	Luong VH, Utsunomiya A, Chino T, Doanh LH, Matsushita T, Obara T, Kuboi Y, Ishii N, Machinaga A, Ogasawara H, Ikeda W, Kawano T, Imai T, Oyama N, Hasegawa M	Inhibition of the Progression of Skin Inflammation, Fibrosis, and Vascular Injury by Blockade of the CX3CL1/CX3CR1 Pathway in Experimental Mouse Models of Systemic	Arthritis Rheumatol.	71(11)	1923-1934	2019

75	Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada KE, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S,	Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population.(原著)	Sci Rep.	9(1)	16366	2019
76	小泉 遼、長谷川 稔	後爪郭の変化と膠原病	Monthly Book Derma.	281	99-107	2019
77	Taya M, Amiya E, Hatano M, Maki H, Hosoya Y, Ishida J, Bujo C, Tsuji M, Konishi Y, Yokota K, Hara N, Komuro I	Inspiratory muscle training for advanced heart failure with lamin-related muscular dystrophy. (原著)	J Cardiol Cases.	20(6)	232-234	2019
78	Ko T, Fujita K, Nomura S, Uemura Y, Yamada S, Tobita T, Katoh M, Satoh M, Ito M, Domoto Y, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Morita H, Fukayama M, Aburatani H, Komuro I	Quantification of DNA Damage in Heart Tissue as a Novel Prediction Tool for Therapeutic Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy. (原著)	ACC Basic Transl Sci.	4(6)	670-680	2019
79	Bujo S, Amiya E, Kojima T, Yamada S, Maki H, Ishizuka M, Uehara M, Hosoya Y, Hatano M, Kubota A, Toda T, Komuro I.	Variable Cardiac Responses to Immunosuppressive Therapy in Anti-Mitochondrial Antibody-Positive Myositis. (原著)	Can J Cardiol.	35(11)	1604.e9 - 1604.e12	2019
80	Sawada N, Kawata T, Daimon M, Nakao T, Hatano M, Maki H, Kimura K, Hirokawa M, Ishiwata I, Xu B, Yatomi Y, Komuro I	Detection of Pulmonary Hypertension with Systolic Pressure Estimated by Doppler Echocardiography. (原著)	Int Heart J.	60(4)	836-844	2019
81	波多野 将	右心不全の発症機序と新しい治療	Medical Science Digest	45巻11号	650-653	2019
82	波多野 将	成人先天性心疾患に伴う肺高血圧症治療のポイント	呼吸器ジャーナル	67巻4号	619-626	2019
83	Okiyama N, Fujimoto M.	Cutaneous manifestations of dermatomyositis characterized by myositis-specific autoantibodies.	F1000Res	8	1951	2019
84	Ogawa T, Okiyama N, Takamuki R, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Fujisawa Y, Fujimoto M.	Juvenile case of multiple morphea profunda resulting in joint contracture that was successfully treated with cyclosporin A: A case report and review of the published works	J Dermatol	46(4)	354-357	2019
85	Oya K, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Taguchi S, Fujimoto M, Okiyama N	Pregnancy triggers the onset of anti-transcriptional intermediary factor 1γ antibody-positive dermatomyositis: a case series	Rheumatology (Oxford).		kez527	2019
86	Naoki Mugii, Fujiko Someya, Shinichi Noto, Yasuhito Hamaguchi, Takashi Matsushita, Kazuhiko Takehara	Availability of EuroQol-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) as health-related QOL assessment for Japanese systemic sclerosis patients	Modern Rheumatology		in press	

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 原田 信志



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学講座 教授  
 (氏名・フリガナ) 尹 浩信 (イン ヒロノブ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 原田 信志



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 病院 講師  
(氏名・フリガナ) 牧野 貴充 (マキノ タカミツ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

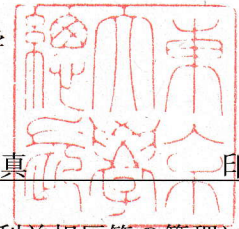
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和2年6月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・准教授  
(氏名・フリガナ) 浅野 善英・ アサノ ヨシヒデ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

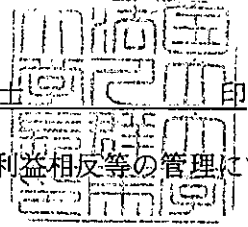
令和2年3月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 平塚 浩士



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 石川 治・イシカワ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	群馬大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



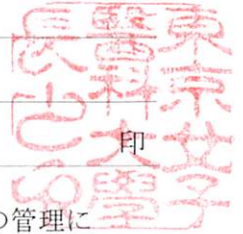
令和 2 年 3 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 丸 義朗



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部膠原病リウマチ内科学講座 ・ 臨床教授  
(氏名・フリガナ) 川口 鎮司 ・ カワグチ ヤスシ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 : )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 : )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 : )

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 1月 30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 熊ノ郷 淳・クマノゴウ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



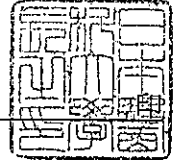
令和2年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 桑名 正隆 (クワナ マサタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

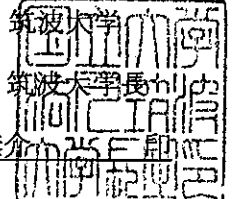
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人  筑波大学  
 所属研究機関長 職名 国立大学法人 筑波大学長 准教授  
 氏名 永田 恭介

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学 准教授  
 (氏名・フリガナ) 後藤 大輔・ゴトウ ダイスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 和歌山県立医科大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 宮下 和久



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
 (氏名・フリガナ) 神人正寿・ジンニンマサトシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

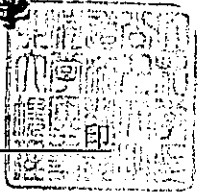
2020年 5月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 塚本 泰司



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授

(氏名・フリガナ) 高橋 裕樹 タカハシ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	札幌医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

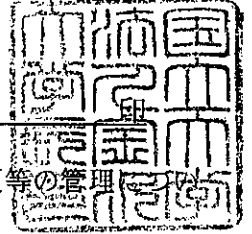
令和2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医薬保健研究域医学系 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 竹原 和彦 ・ タケハラ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

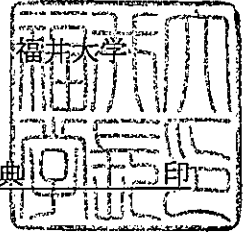
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 福井大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 上田 孝典



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 感覚運動医学講座 皮膚科学 教授  
(氏名・フリガナ) 長谷川 稔 (ハセガワ ミノル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和2年6月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特任准教授  
(氏名・フリガナ) 波多野 将・ハタノ マサル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

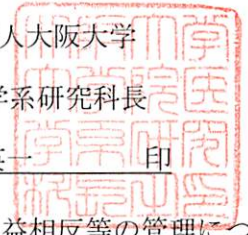
令和2年 2月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 藤本 学 ・ フジモト マナブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

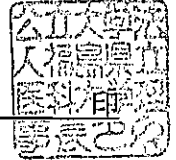
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること



令和2年3月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 竹之下 誠一



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 山本 俊幸・ヤマモト トシユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

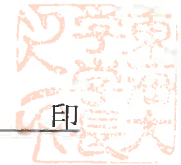
2020年2月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山田 清志



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 総合医学研究所・講師

(氏名・フリガナ) 岡 晃 (オカ アキラ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。