

令和3年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・
診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤本 学

令和4（2022）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

| | |
|--|---------|
| 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・ 疾患レジストリに関する研究 | ----- 1 |
| 研究代表者：藤本 学 | |
| 研究分担者：浅野善英、植田郁子、沖山奈緒子、川口鎮司、熊ノ郷淳、 桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、高橋裕樹、長谷川稔、波多野将、 濱口儒人、牧野雄成、茂木精一郎、山本俊幸 | |
| 研究協力者：磯村洋平、金谷泰宏、金子詩子、嶋 良仁、清水正樹、田中住明、 牧 尚孝、松下貴史、宮前多佳子、麦井直樹、安岡秀剛 | |
| (資料) 新臓器別CQ案 | |

II. 分担研究報告

| | |
|--|----------|
| 1. 全身性強皮症診療ガイドライン 血管病変の改訂作業 | ----- 10 |
| 研究分担者：浅野善英、神人正寿 | |
| (資料) 血管病変CQ案 | |
| 図1 血管病変の診療アルゴリズム | |
| 2. 自己免疫反応を基盤とした皮膚線維化機構に関する研究 | ----- 32 |
| 研究分担者：沖山奈緒子 | |
| 3. 全身性強皮症の診療指針・腎病変に関する研究 | ----- 35 |
| 研究分担者：川口鎮司 | |
| 研究協力者：田中住明、松枝 佑、樋口智昭 | |
| 4. 全身性強皮症のレイノー現象に対する温熱刺激の部位別効果・ 安全性を調査する臨床研究 | ----- 44 |
| 研究分担者：熊ノ郷淳 | |
| 研究協力者：嶋 良仁 | |
| 5. 全身性強皮症における早期治療介入の意義に関する研究 | ----- 48 |
| 研究分担者：桑名正隆 | |
| 研究協力者：四茂野恵奈 | |
| (資料) 図1~4 臨床的悪化の各イベントに関する累積イベントフリー割合 | |
| 6. 全身性強皮症における消化管病変診療ガイドライン改訂に 関する研究 | ----- 53 |
| 研究分担者：後藤大輔 | |
| 研究協力者：安岡秀剛 | |
| (資料) 図1 消化管病変の診療アルゴリズム | |
| 7. 全身性強皮症における骨粗鬆症の実態および診療に関する研究 | ----- 67 |
| 研究分担者：高橋裕樹 | |
| 研究協力者：鈴木知佐子 | |
| 8. 多施設共同による全身性強皮症の臨床像、自然経過、進行予測、 治療反応性の解析 | ----- 69 |
| 研究分担者：長谷川稔、浅野善英、植田郁子、沖山奈緒子、川口鎮司、 熊ノ郷淳、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、高橋裕樹、 波多野将、濱口儒人、牧野雄成、茂木精一郎、山本俊幸 | |
| 研究協力者：松下貴史、金谷泰宏、嶋 良仁、安岡秀剛、田中住明、 麦井直樹 | |
| 研究代表者：藤本 学 | |

| | | | |
|------|---|-------|-----|
| 9. | 全身性強皮症患者における早期心筋傷害と肺病変の相関に関する研究 | ----- | 74 |
| | 研究分担者：波多野将、浅野善英 | | |
| | 研究協力者：ムフトール・レブスン、上原雅恵、佐藤伸一、小室一成 | | |
| | (資料) 表1 間質性肺疾患 (ILD) の有無別の心臓MRI所見 | | |
| | 表2 中隔基部におけるextremely high native T1値の予測因子 | | |
| | 図1 中隔基部におけるNative T1値とMean lung attenuationとの相関 | | |
| | 図2 中隔基部におけるNative T1値と歪度、尖度との相関 | | |
| | 図3 中隔基部におけるNative T1値とBNP値との相関 | | |
| 10. | 小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査 2 | ----- | 79 |
| | 研究分担者：濱口儒人、川口鎮司、浅野善英、植田郁子 | | |
| | 研究協力者：宮前多佳子、金子詩子、清水正樹 | | |
| | 研究代表者：藤本 学 | | |
| | (資料) 表1 全身性強皮症に対する一次調査結果 | | |
| | 表2 限局性強皮症に対する一次調査結果 | | |
| | 表3 二次調査結果 | | |
| 11. | 多施設患者登録システムによる、全身性強皮症の臨床像、自然経過、進行予測、病因、治療反応性の解析 | ----- | 84 |
| | 研究分担者：牧野雄成、長谷川稔 | | |
| | 研究代表者：藤本 学 | | |
| 12. | 「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」における「皮膚硬化」の改定に関する研究 | ----- | 86 |
| | 研究分担者：茂木精一郎、山本俊幸 | | |
| | (資料) 図1 皮膚硬化の診療アルゴリズム | | |
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 102 |

令和3年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
総括研究報告書

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・
診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究

| | | |
|-------|--------|-----------------------------------|
| 研究代表者 | 藤本 学 | 大阪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 | 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学皮膚科学分野 教授 |
| | 植田 郁子 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 特任講師（常勤） |
| | 沖山 奈緒子 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学 教授 |
| | 川口 鎮司 | 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学分野 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膠原病リウマチアレルギー内科学 准教授 |
| | 神人 正寿 | 和歌山県立医科大学皮膚科 教授 |
| | 高橋 裕樹 | 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学 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 |
| | 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 |
| | 牧野 雄成 | 熊本大学大学院生命科学研究部 特任准教授 |
| | 茂木 精一郎 | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授 |
| | 山本 俊幸 | 福島県立医科大学医学部皮膚科学講座 教授 |
| 研究協力者 | 磯村 洋平 | 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 医員 |
| | 金谷 泰宏 | 東海大学医学部臨床薬理学 教授 |
| | 金子 詩子 | 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 助教 |
| | 嶋 良仁 | 大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座 特任教授 |
| | 清水 正樹 | 東京医科歯科大学小児科小児地域育成医療学講座 講師 |
| | 田中 住明 | 北里大学医学部膠原病・感染内科学 准教授 |
| | 牧 尚孝 | 自治医科大学医学部総合医学第一講座循環器内科 講師 |
| | 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 教授 |
| | 宮前 多佳子 | 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科 准教授 |
| | 麦井 直樹 | 金沢大学附属病院整形外科リハビリテーション班 技士長 |
| | 安岡 秀剛 | 藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学 教授 |

研究要旨

全身性強皮症について、2003年以降の20000例以上の特定疾患個人調査票を用いた後ろ向き大規模疫学調査、移行期医療の充実を目指して小児期発症例に関しての医療機関へのアンケート方式による後ろ向き全国疫学調査、前向き研究として、以前に本研究班で行った早期患者登録事業を改変して再開する疾患レジストリの構築といった疫学研究を行っている。また、本領域の近年の進歩を取り入れるために本症の診療ガイドラインの3回目の改訂作業を行っている。限局性強皮症については、小児に好発し小児例は重症化する例も少なくないことから、小児期発症例に関して、全身性強皮症と同様のアンケート方式による全国疫学調査を行っている。

A. 研究目的

全身性強皮症や皮膚線維化疾患は、自己免疫機序を中心とした病態によって、皮膚の硬化や関節の拘縮などにより日常生活に支障を来し、QOLやADLも低下する疾患群である。特に、全身性強皮症では、皮膚硬化に加えて肺などの種々の臓器においても線維化や血管障害に基づく症候を伴い生命をも脅かす。このような強皮症・線維化疾患に対する治療法は確立しておらず、個々の患者に応じて、よりよい治療を考えていく必要がある。しかしながら、これらの疾患は稀少疾患であることから、専門家の数も決して多くはなく、また多診療科におけるマネジメントが必要となることも少なくなく、受診する医療機関において担当する医師がその治療に習熟しているとは限らない。そのため、本邦における患者実態を正確に把握し、診療ガイドラインなど診療の指針となるものをタイムリーにアップデートして、その普及を通じてこれらの疾患の診療の均てん化を図ることが必要である。

全身性強皮症やその他の皮膚線維化疾患は、海外に比べて本邦の疫学的な情報はやや不足しているといえる。したがって、疫学調査や患者レジストリ事業によりこれらの疾患の本邦における実態を把握することは喫緊の課題と考えられる。特に小児例の実態の把握は、現在国内外で大きな課題となっている移行期医療の充実を図る上でも重要である。

また、全身性強皮症は根治的治療法がない難病であるが、その診断、評価、個々の症候に対する治療に関しては近年著しい進歩が見られている。また、その他の皮膚線維化疾患においても同様に進歩が見られる。本研究班では、これまで全身性強皮症、限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の診療ガイドラインをそれぞれ作成してきた。この中で、全身性強皮症の診療ガイドラインは前回作成してから5年以上が経過しており、情報をアップデートし、また十分に客観的エビデンスに基づいたものにしていくことが必要と考えられる。

そこで、全身性強皮症及び皮膚線維化疾患の前向きおよび後ろ向きの各種疫学調査及び全身性強皮症の診療ガイドラインの改訂を主たる研究目的とした。

B. 研究方法

1. 個票を用いた全身性強皮症の後ろ向き大規模疫学調査

2003年から2013年に特定疾患指定を受けた全身性強皮症患者を抽出し、データクリーニングをした後、個票に記載されたデータを基に特性解析を行う。治療薬に関する分析も行う。

2. アンケート方式による小児期発症全身性強皮症の全国疫学調査

後ろ向き観察研究として、2016年1月1日から2020年12月31日に受診歴のある、18歳未満で発症した全

ての年齢の全身性強皮症患者を抽出する。全国病院データを基に病床数により層別化して、大学病院・こども病院・500床以上の病院は100%の抽出率、400~499床の病院層は80%、300~399床の病院層は40%、200~299床の病院層は20%の抽出率とし、全体で20%の抽出率とする(無作為抽出)。

一次調査と二次調査を行い、一次調査では患者数の把握を目的とし、一次調査が返送された施設から順に二次調査を行い、診療録の情報に基づいた患者データを収集する。

3. アンケート方式による小児期発症限局性強皮症の全国疫学調査

小児期発症全身性強皮症の調査と同様の方法により、小児期発症(18歳未満発症)の限局性強皮症患者についても後ろ向き観察研究として全国疫学調査を行う。

4. 全身性強皮症の疾患レジストリ研究

本症の国内の診療拠点である多施設を受診した患者を対象とした前向きコホート研究を行う。登録要件を満たした被験者の臨床情報を、各施設の症例登録ファイルに初回登録時、その後は1年ごとにデータを記入する。得られた臨床情報は各施設で保管するが、1年毎に福井大学に送付して、まとめて保管する。蓄積された臨床データの総合的解析は1年後、3年後、5年後、10年後などに適宜行う。内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的解析し、予後を予測しうる因子の抽出を試みる。

5. 全身性強皮症の診療ガイドライン改訂

まず、各臓器病変の担当委員を中心に、前版のガイドラインのCQ(クリニカルクエスション)の見直しを行い、診療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙する。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、それぞれのCQに回答と解説を作成する。作成にあたっては、今回からは日本医学図書館協会に依頼して各種文献データベースを用いて国内外の文献や資料を網羅的に収集する。

次に、文献のエビデンスレベルに基づいて客観的基準により文献を取捨選択し、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQに対する推奨文と解説を作成する。さらに、Minds診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度をAからDまでに分類するとともに、解説においては、根拠となる文献の要約や説明を記載する。

(倫理面への配慮)

これらの研究は、本邦における法律や指針を遵守し、

所属機関の倫理審査委員会の承認を受けて実施している。また、全国疫学調査は、厚生労働省の疫学研究班のまとめた「全国疫学調査マニュアル」に従って施行し、患者情報を取得する上で倫理的な問題が生じないように細心の配慮をする。

C. 研究結果

1. 個人調査票を用いた全身性強皮症の後ろ向き大規模疫学調査

2003年以降に厚生労働省の特定疾患（現在の指定難病）指定を受けた全国の全身性強皮症患者の個票（2015年改定前のもの）より、27,556例のデータが得られ、そのうち適合性を確認することができた22,224例を対象とした。すでに全データの入力作業は完了し、現在そのデータを解析中である。発症年齢、性別、発症から申請までの期間、臨床病型、臨床所見、検査所見、治療とその反応性などについて、各種統計手法を用いた解析を行っているところである。予備的な結果ではあるが、これまでに明らかでなかった本症の本邦例の特色といえる点もいくつも認められており、今後詳細な解析を行う予定である。

2. アンケート方式による小児期発症全身性強皮症の全国疫学調査

本邦において18歳未満で全身性強皮症、限局性強皮症を発症した患者を調査対象とし、研究方法に述べたように医療機関を抽出する。一次調査（患者数の把握）とそれに続く二次調査（臨床像の把握）の二部から構成される調査を行う。初年度は、18歳未満発症全身性強皮症、18歳未満発症限局性強皮症の全国頻度推定値を主要調査項目とする一次調査票と、患者背景、臨床所見、検査所見、合併疾患、既往歴、家族歴、治療内容、転帰などについて調査する二次調査票を作成した。厚生労働省の疫学班を務め「全国疫学調査マニュアル」をまとめておられる自治医科大学公衆衛生学の中村好一教授と阿江竜介講師、京都府立医科大学創薬センター（分子標的予防医学）の石川秀樹特任教授とも連携して、調査および解析のシステムを構築した。データセンターは有限会社メディカル・リサーチ・サポートが担当する。倫理審査の承認を得て、一次調査のアンケートの全国発送を行い、一次調査が返送された施設で患者数1以上の施設に二次調査を行い、診療録の情報に基づいた患者データを収集した。今後詳細な解析を行う予定である。

3. アンケート方式による小児期発症限局性強皮症の全国疫学調査

2の小児期発症全身性強皮症と同じ手順で調査の準備を進めている。一次調査票と二次調査票（内容は、全身性強皮症とは異なるものである）の作成を行い、倫理審査の承認を得た。全身性強皮症と同一施設に、一次調査のアンケートの全国発送を行い、一次調査が返送さ

れた施設で患者数1以上の施設に二次調査を行い、診療録の情報に基づいた患者データを収集した。今後詳細な解析を行う予定である。

4. 全身性強皮症の疾患レジストリ研究

以下の基準をすべて満たす患者を対象とすることとした。

- ・ 年齢：不問。
- ・ 性別：不問。
- ・ 入院/外来：不問。
- ・ 承認日～2030年12月31日に当施設を受診し、全身性強皮症と診断された患者。
- ・ 発症（レイノー現象または全身性強皮症による他の症状の出現）後3年以内。
- ・ びまん皮膚硬化型の皮膚硬化または間質性疾患あり。
- ・ 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人または親権者の自由意思による文書同意が得られた患者。

調査項目として、以下のものを収集する。

- ・ 患者背景：イニシャル、年齢、性別、罹病期間
- ・ Modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) とそれに基づく subset 分類
- ・ 自覚症状・他覚所見の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。
- ・ 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、赤沈
- ・ 血液生化学検査：CRP、KL-6、SP-D、疾患特異抗体
- ・ 胸部X線
- ・ 心電図
- ・ 肺機能検査
- ・ 心臓超音波検査
- ・ 胸部CT検査

倫理審査委員会の承認を得て、すでに登録事業を開始している。

5. 全身性強皮症の診療ガイドライン改訂

資料1のようにCQ案を作成した。大きなカテゴリーとして「関節」と「小児」を加え、また既存のカテゴリーに関しても多くのCQを見直すことにしたため、大規模な改訂となることになった。文献を収集し、回答と解説の草案を作成中である。

D. 考察

全身性強皮症は古くから厚生労働省の特定疾患に指定されており、個票データは存在していた。特に、指定難病としての新制度となる前までは、診断基準を満たす全例が対象となっていたため、重症例に偏らない包括的なデータであるといえる。しかしながら、全身性強皮症の患者は本邦に20,000人以上いると推定されているが、これらを全国規模でまとめた疫学的研究は本研究班でもその他でも実施できておらず、本邦における実像は完全にはわかっていなかった。今回、20,000例

以上のデータを基にした解析が行えることで、本邦の患者像の解明が期待できる。

全身性強皮症では小児例は稀であるが、成人例とは臨床像がやや異なることが以前より指摘されている。本研究班では、特に小児科領域の先生方にメンバーに加わって頂き、小児期発症例の全国調査を開始した。膠原病領域では、近年移行期医療の重要性が強調されているが、本調査が本症の移行期医療の充実のための貴重な資料となることが期待される。

限局性強皮症は、皮膚および下床の線維性硬化性変化を呈し、小児に好発することから、成長障害や機能障害（関節拘縮など）をはじめとする種々の問題を抱える疾患である。本症は、いまだに指定難病にも含まれていないこともあり、本邦での患者実態は明らかになっていなかった。今回、小児期発症の全身性強皮症と同時に全国医療機関に対してアンケート調査を行うことで、別々に依頼をかけた場合に比べて、医療機関の負担を若干減らすことが出来ると同時に回答率も上がることが期待でき、また調査にかかる費用も別々に調査した場合に比べて削減することができるため、同時に調査を行うことは有意義であると考えられる。また、本邦における小児期発症の限局性強皮症の実像が明らかになることが、本症のアンメットニーズを解消するためのドライビングフォースとなることが期待される。

本研究班においては15年以上前から診療ガイドライン策定に取り組み、それぞれの時期における最新のエビデンスに準拠して、すでに初版（佐藤伸一班長）と改訂第2版（尹浩信班長）を発表してきた。特に第2版は英文化したのもも国際誌に発表しており、欧米でまとめられたレコメンデーションに比べても圧倒的に詳しい内容となっている。このように、これまでの本邦ガイドラインは本邦はもちろん諸外国においても活用されて、本症の診療の向上に重要な役割を果たしてきた。しかしながら、近年の医療の進歩はめざましく、現ガイドラインが公表されて以後にも多くのエビデンスが発表され、新薬も承認されるに至っている。そのため、ガイドラインの改訂は喫緊の課題であり、現在研究班の全力を挙げて改訂作業に取り組んでいる。最新のエビデンスに基づくガイドラインの更なる改訂とその公表によって、本症の標準的治療のさらなる周知に努め、その診療が少しでも向上していくことに貢献したいと考えている。

E. 結論

全身性強皮症の後ろ向き大規模疫学調査により、本邦の疫学データを示すことができる。また、小児期発症の全身性強皮症と限局性強皮症のアンケート方式の後ろ向き疫学調査を行うことで、両疾患の小児期発症例の特徴や問題点を明らかにでき、移行期医療に活用できると期待される。前向き研究としての疾患レジストリの構築により、今後患者データの活用の道を拓くことができると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Asano Y, Okiyama N, Koderu M, Hasegawa M, Sato S. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis: a double-blind, parallel-group comparison, investigators initiated clinical trial (DESIREs). *Lancet Rheumatol*; in press.
2. Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H. Clinical course of Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. *Mod Rheumatol* 31;162-170, 2021
3. Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K. Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicenter prospective cohort in Japan. *Mod Rheumatol* 31(2); 386-393, 2021.
4. Kuwana M, Allanore Y, Denton CP, Distler JHW, Steen VD, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Mayes MD, Volkman ER, Miede C, Gahlemann M, Quaresma Lic M, Alves M, and Distler O. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analyses by autoantibody status and skin score. *Arthritis Rheumatol* 74(3); 518-526, 2022.
5. Yomono K and Kuwana M. Outcomes in patients with systemic sclerosis undergoing early versus delayed intervention with potential disease-modifying therapies. *Rheumatology (Oxford)* 10.1093/rheumatology/keab931; Epub ahead of print.

2. 学会発表

1. Yomono K, Kuwana M. Early Intervention with Immunomodulators Leads to Better Outcomes in Patients with Systemic Sclerosis. The American College of Rheumatology Convergence 2021.11
2. Yomono K, Kuwana M. OUTCOMES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS UNDERGOING EARLY VERSUS DELAYED INTERVENTION WITH POTENTIAL DISEASE-MODIFYING THERAPIES. 7th Systemic Sclerosis World Congress. 2022.3
3. Munkhtuul Purevsuren, Masae Uehara, Masato Ishizuka, Rie Kishikawa, Nobutaka Kakuda, Taeko Tsuji, Tadashi Yamazaki, Masaru Hatano and Issei

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

資料1 新臓器別 CQ 案

全身性強皮症診療ガイドライン

1. 皮膚

- CQ1. 皮膚硬化によって生じる症状は何か？
- CQ2. SSc と鑑別を要する疾患は何か？
- CQ3. 皮膚硬化の判定に Modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は有用か？
- CQ4. どのような時期や程度の皮膚硬化を積極的な全身療法の適応と考えるべきか？
- CQ5. 皮膚硬化に対して有用な外用療法は何か？
- CQ6. 皮膚硬化に対して光線療法は有用か？
- CQ7. 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイドは有用か？
- CQ8. 皮膚硬化に対して D-ペニシラミンは有用か？
- CQ9. 皮膚硬化に対してシクロホスファミドは有用か？
- CQ10. 皮膚硬化に対してメトトレキサートは有用か？
- CQ11. 皮膚硬化に対してそのほかの免疫抑制薬は有用か？
- CQ12. 皮膚硬化に対して免疫グロブリン大量静注療法は有用か？
- CQ13. 皮膚硬化に対してリツキシマブは有用か？
- CQ14. 皮膚硬化に対してトシリズマブは有用か？
- CQ15. 皮膚硬化に対してイマチニブは有用か？
- CQ16. 皮膚硬化に対してその他の薬剤で有用なものがあるか？
- CQ17. 皮膚硬化に対して血漿交換療法は有用か？
- CQ18. 皮膚硬化に対して造血幹細胞移植は有用か？

2. 肺

- CQ1. SSc の診断時に間質性肺疾患 (ILD) のスクリーニングをすべきか？
- CQ2. ILD の経過観察、治療効果の評価に有用な項目にはどのようなものがあるか？
- CQ3. SSc-ILD の進行予測にはどのようなものがあるか？
- CQ4. 間質性肺疾患 (ILD) に対するファーストライン治療にはどのようなものがあるか？
- CQ5. ファーストライン治療でも進行する間質性肺疾患 (ILD) に対する治療にはどのようなものがあるか？

3. 消化管

- CQ1. 胃食道逆流症の症状に対して生活習慣の改善は有用か？
- CQ2. 上部消化管蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か？
- CQ3. 胃食道逆流症に対してプロトンポンプ阻害薬 (PPI)、ボノプラザンは有用か？
- CQ4. 上部消化管病変の症状に対して六君子湯は有用か？
- CQ5. 胃食道逆流症に対して手術療法は有用か？
- CQ6. 上部消化管の通過障害に対してバルーン拡張術は有用か？
- CQ7. 上部消化管の通過障害に対して経管栄養は有用か？
- CQ8. 小腸内細菌異常増殖症 (SIBO) に対して抗菌薬は有用か？
- CQ9. 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？
- CQ10. 腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か？
- CQ11. 腸の蠕動運動低下に対してオクトレオチドは有用か？

- CQ12. 腸の蠕動運動低下に対して大建中湯は有用か？
- CQ13. 腸の蠕動運動低下に対してパントテン酸は有用か？
- CQ14. 腸の蠕動運動低下に対して酸素療法は有用か？
- CQ15. 腸管囊腫様気腫症に対して酸素療法は有用か？
- CQ16. 腸の蠕動運動低下に対して副交感神経作用薬は有用か？
- CQ17. 重篤な下部消化管の通過障害に対して手術療法は有用か？
- CQ18. 重篤な下部消化管病変に対して中心静脈栄養は有用か？
- CQ19. 胃前庭部毛細血管拡張症 (gastric antral vascular ectasia; GAVE) に対して内視鏡治療は有用か？
- CQ20. 腸の蠕動運動低下に対してエロビキシバットは有用か？
- CQ21. 腸の蠕動運動低下に対してポリエチレングリコールは有用か？
- CQ22. 腸の蠕動運動低下に対してラクツロースは有用か？
- CQ23. 腸の蠕動運動低下に対してリナクロチドは有用か？
- CQ24. 腸の蠕動運動低下に対してルビプロストンは有用か？

4. 腎

- CQ1. SSc の腎障害には強皮症腎クリーゼ (SRC) 以外の病態も存在するか？
- CQ2. 強皮症腎クリーゼ (SRC) の発症を予測する因子にはどのようなものがあるか？
- CQ3. 強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症を予防する薬剤は何か？
- CQ4. 副腎皮質ステロイドは強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？
- CQ5. カルシニューリン阻害薬投与は強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？
- CQ6. 強皮症腎クリーゼ (SRC) の重症度や予後を決定する因子は何か？
- CQ7. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は有用か？
- CQ8. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は有用か？
- CQ9. アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬に治療抵抗性を示す強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して有用な治療薬は何か？
- CQ10. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して血液透析は有用か？
- CQ11. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して腎移植療法は有用か？

5. 心臓

- CQ1. SSc における心臓の拡張障害の頻度はどの程度か？
- CQ2. SSc に伴う心臓病変にはその他どのようなものがあるか？
- CQ3. SSc に伴う心臓病変の血清学的指標はどのようなものがあるか？
- CQ4. SSc に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？
- CQ5. SSc に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？

6. 肺高血圧症

- CQ1. SSc における肺高血圧症 (PH) の成因と頻度はどのようになっているか？
- CQ2. SSc による PAH (SSc-PAH) をきたすリスク因子にはどのようなものがあるか？
- CQ3. SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？
- CQ4. SSc-PAH の予後を規定する因子にはどのようなものがあるか？
- CQ5. 右心カテーテルを施行する基準は何か？
- CQ6. PH の鑑別に生食負荷試験は有用か？
- CQ7. SSc-PAH に対して支持療法は必要か？

- CQ8. SSc-PAH に対して免疫抑制療法は有用か？
- CQ9. 肺動脈圧が境界域高値（21-24mmHg）、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対して薬剤介入をするべきか？
- CQ10. WHO 機能分類（FC）II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は何か？
- CQ11. WHO 機能分類（FC）III 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は何か？
- CQ12. WHO 機能分類（FC）IV 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は何か？
- CQ13. SSc-PAH の治療目標は何か？
- CQ14. Group 2 PH に対して肺血管拡張薬は有用か？
- CQ15. 間質性肺病変に伴う PH（ILD-PH）に肺血管拡張薬を使用すべきか？
- CQ16. SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？
- CQ17. SSc-PAH に対してバルドキシロンメチルは有用か？

7. 血管

- CQ1. 血管病変の出現を予測する指標は何か？
- CQ2. 血管病変の予防・改善に対して生活指導は有用か？
- CQ3. 血管病変に対してカルシウム拮抗薬は有用か？
- CQ4. 血管病変に対して抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは有用か？
- CQ5. 血管病変に対してプロスタグランジン製剤は有用か？
- CQ6. 血管病変に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は有用か？
- CQ7. 血管病変に対して抗トロンビン薬は有用か？
- CQ8. 血管病変に対してエンドセリン受容体拮抗薬は有用か？
- CQ9. 血管病変に対してホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は有用か？
- CQ10. 血管病変に対して可溶性グアニル酸シクラーゼは有用か？
- CQ11. 血管病変に対して高圧酸素療法は有用か？
- CQ12. 皮膚潰瘍・壊疽に対して手術療法は有用か？
- CQ13. 血管病変に対して交感神経切除術は有用か？
- CQ14. 血管病変に対して神経ブロックは有用か？
- CQ15. 血管病変に対してスタチンは有用か？
- CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に対して有用な外用剤は何か？
- CQ17. 血管病変に対して有用な治療法にはそのほかにどのようなものがあるか？
- CQ18. 皮膚石灰沈着症に対して有用な治療法にはどのようなものがあるか？

8. 関節

- CQ1. SSc 患者に骨密度評価は有用か？
- CQ2. SSc に伴う骨粗鬆症に対して活性型ビタミン D 製剤は有用か？
- CQ3. SSc に伴う骨粗鬆症に対してカルシウム投与は有用か？
- CQ4. SSc に伴う骨粗鬆症に対してビスフォスフォネート製剤は有用か？
- CQ5. SSc に伴う骨粗鬆症に対して PTH 製剤は有用か？
- CQ6. SSc に伴う骨粗鬆症に対して抗 RANKL 抗体、抗スクレロスチン抗体は有用か？
- CQ7. SSc の関節症状にはどのようなものがあるか？
- CQ8. 関節炎を示す SSc 患者に対して SSc 特異的抗体以外の自己抗体の測定は有用か？
- CQ9. SSc の関節炎に対してメトトレキサート（MTX）は有用か？
- CQ10. SSc の関節炎に対して生物学的製剤は有用か？
- CQ11. SSc の関節炎に対して副腎皮質ステロイドは有用か？

- CQ12. SSc の関節炎に対して JAK 阻害薬は有用か？
- CQ13. SSc に合併する関節リウマチに対してメトトレキサート (MTX) は有用か？
- CQ14. SSc に合併する関節リウマチに対して生物学的製剤は有用か？
- CQ15. SSc に合併する関節リウマチに対して JAK 阻害薬は有用か？
- CQ16. SSc 患者に関節可動域、関節機能の評価を行うことは有用か？
- CQ17. SSc の関節可動域低下に対して作業療法は有用か？
- CQ18. SSc の関節可動域低下に対して理学療法は有用か？

9. リハビリテーション

- CQ1. 全身性強皮症の機能障害や QOL を示す評価尺度にはどのようなものがあるか？
- CQ2. リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？
- CQ3. 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患や肺高血圧症による心肺機能障害に対して呼吸リハビリテーションや心臓リハビリテーションは有用か？
- CQ4. 全身性強皮症の皮膚硬化による開口制限や仮面様顔貌に対してリハビリテーションは有用か？
- CQ5. 全身性強皮症の骨格筋の障害に対してリハビリテーションは有用か？
- CQ6. 生活指導（患者教育）は有用か？

10. 小児

- CQ1. 小児 SSc の診断に成人の診断基準は有用か？
- CQ2. 小児 SSc の頻度はどのくらいか？
- CQ3. 小児 SSc に特徴的な病態は何か？
- CQ4. 小児 SSc の重症度、および予後は成人と異なっているか？
- CQ5. 小児 SSc の治療に用いられる薬剤は何か？
- CQ6. 移行期の小児 SSc の診療における留意点（ステロイドによる成長障害、公費負担制度、進学、就労など）は何か？

全身性強皮症診療ガイドライン 血管病変の改訂作業

研究分担者 浅野 善英 東北大学皮膚科 教授

研究分担者 神人 正寿 和歌山県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

2016年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、本年度は clinical question (CQ)、推奨文、さらには重症度分類や診療アルゴリズムを設定した。今後、班会議でのブラッシュアップやパブリックコメントの募集を行う予定である。

A. 研究目的

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

強皮症研究班では2004年11月に班研究として「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成・公表したが、これに2002年に作成した診断基準を加え、さらに治療の進歩を盛り込んだものを2007年改訂版とし、一般臨床の場に提供した。さらに3年後の2010年、欧米で多数のコントロール試験が行われ、EBMに基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた状況を見て、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会によりEBMに基づいたガイドラインが全く新たに作成された。この2010年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ) に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

前研究班において、我々は最新のエビデンスに基づく2010年度版ガイドラインの改訂を3年間かけて行い、2016年版ガイドラインを作成し英文化も果たした。そして本研究事業において我々は最新のエビデンスに基づくガイドラインの更なる改訂を3年間かけて行い、標準的治療のさらなる周知に努めたい。本研究分担者らは血管病変を担当する。

B. 研究方法

①2022年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、各臓器病変の担当委員が治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択した後、それぞれのCQに回答するため、国内外の文献や資料を網羅的に収集した。文献検索については2021年6月までを原則採用期間とし、日本医学図書館協会に依頼した。2021年6月以降に発行されたものに関しては、重要な文献であれば引用した。日本医学図書館協会の文献検索で見つからなかったが、ハンドサーチで見つけることができた有用な文献については適宜追加した。2021年6月以降の文献および日本医学図書館協会の文献検索で見つからなかったが有用な文献を含むことについては、ガイドライン冒頭のスコープで触れることとし、CQの解説文中には記載しないこととした。

続いて、収集した文献をもとに、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 診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度を1から5までに分類し、エビデンスレベルはAからDまで分類した。推奨度の記載方法とエビデンスレベルの分類は以下の通りとした。

- 推奨度1 ○○に対して××を行うことを推奨する。
推奨度2 ○○に対して××を行うことを提案する。
推奨度3 ○○に対して××を行わないことを提案する。
推奨度4 ○○に対して××を行わないことを推奨する。

推奨度5 推奨の強さ「なし」＝明確な推奨ができない。

エビデンスレベルA: 強: 強く確信がある。

エビデンスレベルB: 中: 中程度の確信がある

エビデンスレベルC: 弱: 確信は限定的である。

エビデンスレベルD: 非常に弱: ほとんど確信できない。

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。

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

(1) CQ作成

本研究分担者らは血管病変のCQ改訂を担当した。各委員から集められた意見をもとに、以下のようなCQ案を作成した。

- CQ1. 血管病変の出現を予測する指標は何か?
- CQ2. 生活指導は血管病変の予防・改善に有用か?
- CQ3. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ4. 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?
- CQ5. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?
- CQ6. アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ7. 抗トロンビン薬は血管病変に有用か?
- CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤は血管病変に有用か?
- CQ10. 可溶性グアニル酸シクラーゼは血管病変に有用か?
- CQ11. 高圧酸素療法は血管病変に有用か?
- CQ12. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?
- CQ13. 交感神経切除術は血管病変に有用か?
- CQ14. 神経ブロックは血管病変に有用か?
- CQ15. スタチンは血管病変に有用か?

CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤は?

CQ17. 上記以外で血管病変に有用な治療法にはどのようなものがあるか?

CQ18. 皮膚石灰沈着に対して、有用な治療法にはどのようなものがあるか?

その後、班会議の検討を経て、文言・言い回しの統一などの目的で、以下のように修正された。

- CQ1. 血管病変の出現を予測する指標はあるか?
- CQ2. 管病変の予防・改善に対して生活指導は有用か?
- CQ3. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ4. 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?
- CQ5. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?
- CQ6. アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ7. 抗トロンビン薬は血管病変に有用か?
- CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は血管病変に有用か?
- CQ10. 可溶性グアニル酸シクラーゼは血管病変に有用か?
- CQ11. 高圧酸素療法は血管病変に有用か?
- CQ12. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?
- CQ13. 交感神経切除術は血管病変に有用か?
- CQ14. 神経ブロックは血管病変に有用か?
- CQ15. スタチンは血管病変に有用か?
- CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤は?
- CQ17. 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか?
- CQ18. 皮膚石灰沈着に対して、有用な治療法にはどのようなものがあるか?

(2) 推奨文・解説作成と推奨度の設定

次に、各CQにおいて推奨文と解説を作成し、また、推奨度およびエビデンスレベルを設定した(添付資料参照)。

(3) 診療アルゴリズム作成

最後に、重症度分類とこれらのCQを統合したアルゴリズムを作成した(添付資料参照)。主な改訂点として、アルゴリズムにおいて石灰沈着への対応を追加した。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

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

【添付資料】

CQ1. 血管病変の出現を予測する指標は何か？

推奨文：指尖潰瘍のリスクファクターとして、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを考慮することを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：指尖潰瘍のリスクファクターについて、近年いくつかの研究報告が存在する。SSc 患者 85 名の検討では指尖潰瘍は 29 名に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが危険因子であると報告されている¹。さらに大規模な解析では 1881 名の SSc 患者の 24.1% に指尖潰瘍がみられ、男性、肺動脈性肺高血圧症、食道病変、びまん皮膚硬化（肺動脈性肺高血圧症が存在する場合）、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、レイノー現象の若年発症、血沈の亢進をリスクファクターとしている²。中国人患者 267 名では 29.6% に指尖潰瘍を認め、特に抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、消化管病変、若年発症の 3 つが関連した³。さらに発症 3 年以内の患者 1301 名では滑膜炎の存在が指尖潰瘍の出現を予測した⁴。

Silva らは 2015 年の集計では、リスクファクターとして広範な皮膚硬化、レイノー現象あるいはその他の症状の若年発症、そして抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを危険因子として挙げる研究報告が多かった⁵。また、video capillaroscopy による late SSc pattern や SSc pattern の悪化などを危険因子として挙げている報告も散見される⁵。

一方、capillaroscopic skin ulcer risk index (CSURI)、レーザードップラー超音波、サーモグラフィーの所見と指尖潰瘍のリスクについて検討した報告もある。Sebastiani らは CSURI (毛細血管の総数[N], 最大ループ径[D], megacapillary 数[M]からスコアを算出 $[D \times M/N^2]$) を考案し、2.94 をカットオフ値とすると感度 85.9%、特異度 94.3% で 3 か月以内の指尖潰瘍の新規発症を予測できると報告した⁶。Sebastiani らはさらに SSc 患者 176 名を対象に CSURI の高い感度と特異度を確認しているが⁷、Walker らは SSc 患者 61 名を対象とした多施設前向き研究において、40% の患者で megacapillary が観察できないため CSURI が適用できず、CSURI が適用できた患者において指尖潰瘍の新規発症の予測率も低かったと報告し、実臨床で CSURI を使用する上で注意が必要であると述べている⁸。Barbano らはレーザードップ

ラー超音波で proximal-distal gradient (PDG ; 指尖～PIP 関節までの血流と PIP 関節～MP 関節までの血流を評価し、平均値の差が 30 perfusion unit 超を陽性と判断) について検討し、PDG 陽性 SSc 患者 11 名中 2 名が新規指尖潰瘍を発症したのに対し、PDG 陰性 SSc 患者 47 名中 36 名が新規指尖潰瘍を発症し ($p < 0.001$)、新規指尖潰瘍の予測因子として有用である可能性を示唆している⁹。Frerix らは SSc 患者 79 名と健常人 40 名を対象にレーザードップラー超音波で尺骨動脈と橈骨動脈について評価し、尺骨動脈の狭窄 (ulnar artery occlusion; UAO) の存在が指尖潰瘍の新規発症あるいは再発を予測することを示した (相対危険度 2.4)¹⁰。Lescoat らは SSc 患者 55 名と健常人 19 名を対象に UAO と Finger pulp blood flow (FPBF) について評価し、同一患者に UAO と FPBF が同時に存在することが多発指尖潰瘍の既往と新規指尖潰瘍の発症の予測因子となることを示した¹¹。Hughes らは SSc 患者 138 名を対象にサーモグラフィー所見と指尖潰瘍の新規発症の関係について検討し、異常所見が検査後 3 年間における新規指尖潰瘍の発症を予測することを示した (オッズ比 2.84)¹²。

以上のように臨床症状、自己抗体、検査所見との関連が検討されてきているが、実臨床の標準的な診察や検査で得られる指標として、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを指尖潰瘍のリスクファクターとして考慮することを提案する。

CQ2. 血管病変の予防・改善に対して生活指導は有用か？

推奨文：喫煙は血管病変の危険因子であり、その予防・改善に禁煙を推奨する。手指と core body の保温、寒冷暴露の回避、精神的ストレスの回避、急激な環境温度の変化の回避などの生活指導はレイノー現象の予防・改善に有用と考えられ、行うことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説：SSc に伴う血管病変の予防・改善のための生活指導については、禁煙の有用性を示唆するいくつかの報告がある。Harrison らは SSc 患者 101 名において喫煙の有無と指趾の虚血性変化について解析し、喫煙患者は非喫煙患者と比較して潰瘍処置を受ける頻度 (オッズ比 4.5) や、血管拡張薬点滴のために入院する頻度 (オッズ比 3.8) が有意に高いこ

とを報告した¹³。HudsonらはSSc患者606名(16%が喫煙者、42%が過去に喫煙歴あり、42%が非喫煙者)を対象にコホート研究を行い、喫煙は血管病変のアウトカムに負の影響を及ぼし、禁煙によりレイノー現象の重症度が軽減することを報告した¹⁴。また、CaramaschiらはSSc患者85名を対象に検討し、指尖潰瘍は29名に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが指尖潰瘍の危険因子であると報告した¹⁵。

喫煙以外の生活指導についてはエビデンスレベルの高い報告はないが、レイノー現象のマネジメントにおける生活指導の重要性は多くの総説で指摘されている。保温は最も重要であり、ハンドウォーマーや手袋を用いて手指の保温に努めるのみでなく、core bodyの体温低下がレイノー現象を誘発するため、帽子の着用や重ね着も重要である。レイノー現象の発作時に手指を温める方法として、arm swinging、温水で温める、ハンドウォーマーや手袋を用いることなどが挙げられるが、カイロなどの発熱媒体に直接接触する場合には温熱障害に注意するように指導する。寒冷暴露、精神的ストレスのかかる環境を避け、環境温度の急激な変化を避けることも重要である。交感神経作動薬やセロトニンアゴニストの服用を避けること、振動器具の使用を避けることも重要である^{15,16}。

加温について、Foersterらは近赤外線照射の有用性を検討している。SSc患者58名に近赤外線を10回照射してレイノー現象に対する効果を検討する前向きオープン試験を行い、初回照射後から寒冷暴露後の指尖部皮膚温度の回復が有意に改善し、その効果は10回目照射後6週間まで維持されたと報告している。レイノー現象の主観的重症度評価指標については5回照射後に有意な改善が得られ、10回目終了6週間後においても有意な改善が維持された¹⁷。

以上のようにエビデンスレベルの高い文献はないが、禁煙や保温は日常診療における重要な生活指導の一つであることから、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1エビデンスレベルCとした。

CQ3. 血管病変に対してカルシウム拮抗薬は有用か？

推奨文：カルシウム拮抗薬はレイノー現象に対して有用であり推奨する。

推奨度1エビデンスレベルA

解説：SSc患者のレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬の有用性を検討した英文報告は多数あるが、少人数の患者における検討が多い。ニフェジピンの有用性を検討した報告では、FinchらはSSc患者16名においてランダム化クロスオーバー試験を行い、プラセボに比してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、持続時間、重症度を軽減したと報告し¹⁸、Meyrick ThomasらはSSc患者18名においてランダム化クロスオーバー試験を行い、レイノー現象の持続時間が有意に短縮したと報告した¹⁹。またSSc患者のレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬のメタアナリシスでは、5つの試験でニフェジピン(10~20mg分3)が合計44名のSSc患者に2~12週間投与され、プラセボと比較してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、持続時間、重症度を軽減したと報告されている²⁰。ニカルジピン(60mg/日)の検討ではプラセボと比較し有意な差は得られていないが、症例数が15名と少ないためと考えられた²⁰。

なお、カルシウム拮抗薬の有用性はレイノー現象に対してのみ検討され、指尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽に対する有用性は検討されておらず不明である。

2017年に発表されたEULAR recommendationsでは、SScに伴うレイノー現象に対しては、ニフェジピンをはじめとしたジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を第一選択薬として使用すべきであると述べられている²¹。

CQ4. 血管病変に対して抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは有用か？

推奨文：抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムはSScのレイノー現象に有用であり推奨する。塩酸サルボグレラートは指尖潰瘍に対しても有用である。

推奨度1エビデンスレベルC

解説：SScの血管病変に対する抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムの有用性に関する報告の多くは症例報告で、有効例も無効例も存在する。

緋田らは、SSc患者15名、MCTD患者3名、Raynaud病患者1名にベラプロストナトリウム(60mg分3)を投与し、レイノー現象の頻度と持続時間が有意に低下したと報告している²²。浅野らは、SSc患者12名の検討でベラプロストナトリウム徐放剤はレイノースコアや自覚症状を有意に改善したと報告している²³。一方、VayssairatらはSSc患者107

名を対象にランダム化比較試験を行い、ベラプロストナトリウムはプラセボと比較してレイノー現象や指尖潰瘍に対する有意な抑制効果を示さなかったが、冬季に指尖潰瘍の出現を遅らせる傾向があり、overall well being を有意に改善させたと報告している²⁴。

塩酸サルボグレートの効果については、西岡らはSSc患者57名において、冷感が29%の症例で改善、しびれ感が35%で改善、疼痛が28%で改善したと報告している²⁵。さらに43%の症例でレイノー現象の頻度の減少を認め、また持続時間が43%減少し、レイノー現象の頻度と持続時間はベラプロストナトリウムと比較して有意に改善したと報告されている。加えて、YoshimasuらはSSc患者11名で検討し、皮膚潰瘍径およびSkindex-16が有意に改善したと報告している²⁶。

シロスタゾールについては、佐藤らはSSc患者10名において、内服3カ月後にはレイノスコアが有意に改善したと報告している²⁷。富田らはSSc患者10名に対する食前投与について検討し、内服4週間後のレイノスコアの改善が認められたと報告されている²⁸。また、Rajagopalanらはレイノー現象を有する40名（一次性レイノー19名、二次性レイノー21名）に対してシロスタゾールの有効性をみるランダム化比較試験を行い、シロスタゾール投与群では投与6週間後に平均撓骨動脈径の有意な拡大を認めたと報告している²⁹。皮膚潰瘍・壊疽に対する直接的な作用を見たエビデンスレベルの高い報告はみられないが、レイノー現象に関するエビデンスが存在することから有用性を期待できる。

以上、エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度1エビデンスレベルCとした。

CQ5. 血管病変に対してプロスタグランジン製剤は有用か？

推奨文：アルプロスタジルはレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療として推奨する。

推奨度1エビデンスレベルC

解説：Bartoloneらは重篤なレイノー現象を有するSSc患者12名を対象にアルプロスタジル6日間連続投与のランダム化比較対照試験を行い、投与後に手指の血流が実薬群のみで改善し、レイノー現象の回数、頻度、重症度も実薬群でのみ改善がみられた

と報告している³⁰。GardinaliらはSSc患者36名に対して冬季にアルプロスタジル5日間連続投与/週を6週間行い、レイノー現象と指尖潰瘍の治癒について検討している。アルプロスタジルは有意にレイノー現象の頻度を減少させ、レイノー現象の程度も減少させた。アルプロスタジル投与後、14名の指尖潰瘍を有する患者のうち12名が完全に治癒したと報告されている³¹。エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度1エビデンスレベルCとした。

経口プロスタサイクリンについては、Tingeyらがメタアナリシスを行い、指尖潰瘍が改善あるいは治癒した患者数、指尖潰瘍が新生した患者数について、それぞれ4編のランダム化比較対照試験を解析し、統計学的に有意な効果は認められなかったと報告している³²。

イロプロスト静注については欧米でいくつかのランダム化比較試験が行われている。Tingeyらはメタアナリシスを行い、イロプロスト静注はレイノー現象の頻度と重症度を有意に改善させ、指尖潰瘍の治癒を有意に促すことを示した³²。2017年に発表されたEULAR recommendationsにおいても、SScに伴う重度のレイノー現象と指尖潰瘍に対してイロプロスト静注を考慮すべきと述べられている²¹。本邦ではイロプロストは吸入薬が肺動脈性肺高血圧症に対して保険適用となっているが、静注薬は現時点では発売されていない。

CQ6. 血管病変に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は有用か？

推奨文：アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬の血管病変に対する有用性は明らかではなく、使用しないことを提案する。

推奨度：アンジオテンシン変換酵素阻害薬；3エビデンスレベルC、アンジオテンシンII受容体拮抗薬；3エビデンスレベルD

解説：アンジオテンシン変換酵素阻害薬の血管病変に対する検討として、キナプリルを用いた2つのランダム化比較試験が行われている。Gliddonらは、SSc患者186名、レイノー患者24名の合計210名を対象として指尖潰瘍の新生数、レイノー現象の頻度と重症度に関して検討した。結果としてキナプリ

ルは指尖潰瘍の新生を抑制せず、レイノー現象の頻度と重症度も改善はなく、一方で 1/5 の患者に乾性咳嗽がみられた³³。Guiducci らは、SSc 患者あるいはレイノー病患者 213 名を対象として新規指尖潰瘍の発症数、レイノー現象の頻度について検討したが、いずれも有意な効果は見られず、有害事象は実薬群で有意に多かった³⁴。以上の結果より、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は血管病変に有用ではないと考えられる。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬に関しては、Dziedzic らがロサルタンを用いてニフェジピンとのランダム化比較試験を行っている。SSc 患者 27 名、レイノー病患者 25 名の合計 52 名を対象としてレイノー現象の頻度と重症度に関して検討された。全体の症例においてはロサルタン内服群ではレイノー現象の頻度と重症度が有意に改善した。SSc 患者だけで検討した場合、レイノー現象の頻度と重症度が改善傾向を示したが有意ではなかった³⁵。指尖潰瘍に対する有用性の報告はない。

以上に加えて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は腎クリーゼの発症前に投与しても予防できず、逆に有意に発症後の生命予後を悪化させる可能性が示されている³⁶。また、Gordon らはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与が腎クリーゼの発症リスク因子であることを報告し³⁷、Bütikofer らによっても同様の結果が報告された³⁸。よって、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を血管病変の目的のみで導入することには問題がある可能性があり、現時点では推奨しない（推奨度 2D）とした。

CQ7. 血管病変に対して抗トロンビン薬は有用か？

推奨文：抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用であり推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説：抗トロンビン薬は SSc の皮膚潰瘍治療に使用されているが、その有効性に関する研究には乏しい³⁹⁻⁴¹。清水らは SSc に伴う難治性皮膚潰瘍に対してアルガトロバンを投与し、治癒に至った症例を報告している³⁹。また SSc 患者を含む皮膚潰瘍に対するアルガトロバンの有効性に関する研究において、アルガトロバンの投与にて皮膚潰瘍の有意な縮小が観察されている⁴¹。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、アルガトロバンは SSc の皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害

のバランスを考慮して推奨度 1 エビデンスレベル C とした。

CQ8. 血管病変に対してエンドセリン受容体拮抗薬は有用か？

推奨文：ボセンタンを指尖潰瘍新生を予防する治療として推奨する。症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍縮小、他の部位の潰瘍にも効果が期待できる。アンプリセタンも既存の指尖潰瘍に対する治療の選択肢の 1 つとして提案する。マシテンタンについては指尖潰瘍新生を予防する効果はないが、症例によっては指尖潰瘍縮小に効果が期待できる。

推奨度：ボセンタンの指尖潰瘍新生予防；1 エビデンスレベル A、その他は 2 エビデンスレベル C

解説：血管病変に対してボセンタンを使用した症例報告がこれまで数多く存在し、有効例も無効例も報告されている。Giordano らは肺動脈性肺高血圧症に対してボセンタンを投与した SSc 患者 14 名を後方視的に観察し、レイノー現象の頻度と持続時間が 12 週以降に有意に改善し、48 週時点で爪郭部の微小循環が有意に改善したと報告している⁴²。Parisi らはプロスタノイド投与歴がなく、かつ指尖潰瘍の既往がない SSc 患者 10 名に対してボセンタンを 24 週間投与する前向きオープン試験を行い、レイノー現象の頻度、疼痛、重症度の有意な改善を報告している⁴³。一方、よりエビデンスレベルの高い研究である Korn らの SSc 患者 122 名を対象としたランダム化比較試験では、レイノー現象の頻度、持続時間、疼痛や重症度は改善しなかった⁴⁴。Nguyen らは指尖潰瘍を伴わない SSc 患者 17 名を対象にボセンタンのランダム化比較試験を行い、レイノー現象の頻度、持続時間、疼痛や重症度は改善しなかったが、手指機能の評価指標（scleroderma HAQ disability index や the United Kingdom functional score）は有意に改善したと報告している⁴⁵。Meijs らは健常人に比して手指血流が 50%以上低下し、かつ指尖潰瘍を有する SSc 患者 16 名を対象にボセンタンを投与し、手の血流が有意に改善したと報告している⁴⁶。Rosato らは肺動脈性肺高血圧症を伴う SSc 患者 30 名においてボセンタンが手指の血流とレイノー現象に及ぼす影響を検討したが、ボセンタンの手指血流改善効果は爪郭部毛細血管が early pattern および active pattern を示す患者において、late pattern を示す患者に比して有意に高かったが、レイノースコアは改善しなかったと報告している⁴⁷。

指尖潰瘍に対しては、Korn らの SSc 患者 122 名を対象としたランダム化比較試験にてボセンタンは既存の指尖潰瘍の治癒を促進しなかったが、指尖潰瘍の新生を有意に抑制した⁴⁴。Matucci-Cerinic らの SSc 患者 188 名を対象としたランダム化比較試験でも同様の結果が得られており⁴⁸、メタアナリシスでも予防効果が確認されている³²。これらの試験では既存の指尖潰瘍には有意な改善効果は認められなかったが、有用性を示す報告が多数なされていることから⁴⁹⁻⁵²、指尖潰瘍治療に関しては推奨度 2 エビデンスレベル C とした。指尖部以外の皮膚潰瘍については、5 名の検討で既存の潰瘍の治癒が促進された⁵³。

海外ではレイノー現象や指尖潰瘍に対してイロプロスト静注が標準治療として用いられているが、イロプロスト投与中の SSc 患者に対するボセンタンの add on 効果についても検討されている。Cutolo らは、重篤なレイノー現象に対してイロプロスト投与中の SSc 患者 26 名に対して、13 名は同治療を継続し、指尖潰瘍を有する 13 名に対してボセンタンを 3 年間投与し評価した。併用群では指尖部の血流が年々有意に改善したが、非併用群では年々進行性に悪化した。また、爪郭部の毛細血管数については併用群においてのみ有意に増加した⁵⁴。Trombetta らは、イロプロスト静注で治療中の SSc 患者 30 名に対して、同治療を継続した 15 名とボセンタンを add on した 15 名を比較し、併用群でのみ爪郭部の毛細血管数と手指血流が有意に増加し、指尖潰瘍の新規発症も有意に減少したことを報告している⁵⁵。

マシテンタンについては 2 つのランダム化比較試験が行われたが、いずれの試験においてもマシテンタン 3mg 群、マシテンタン 10mg 群、プラセボ群において 16 週間後に指尖潰瘍の新規発症数に有意差は認められなかった⁵⁶。なお、プラセボ群において試験期間中に新規に発症した手指潰瘍の数が少なかったことが一因ではないかと推測されている。一方、SSc に伴う難治性指尖潰瘍に対してマシテンタンを投与し、潰瘍の治癒が得られた症例が報告されていることから^{57, 58}、指尖潰瘍治療に関しては推奨度 2 エビデンスレベル C とした。

アンブリセンタンについては 6 名、あるいは 20 名の検討で、指尖潰瘍の数や径の有意な改善効果が報告されている^{59, 60}。一方、指尖潰瘍の予防効果は認められていない。また、現時点では SSc の血管病変に対する保険適用もない。

2017 年に発表された EULAR recommendations では、ボセンタンは SSc に伴う指尖潰瘍の新規発症数を減らす目的で考慮されるべきと述べられており、レイノー現象については言及されていない²¹。

CQ9. 血管病変に対してホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は有用か？

推奨文：ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬のうち、シルデナフィルとタダラフィルをレイノー現象および指尖潰瘍の治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。バルデナフィルも症例によってはレイノー現象の治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：シルデナフィルとタダラフィルのレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療；2 エビデンスレベル A、バルデナフィルのレイノー現象に対する治療；2 エビデンスレベル C

解説：シルデナフィルの血管病変に対する有用性については、エビデンスレベルの高い報告が 4 編ある。Fries らは SSc 患者 16 名を対象にランダム化クロスオーバー試験を行い、シルデナフィル（100 mg 分 2）によりレイノー現象の頻度・持続時間・重症度が有意に改善することを報告した⁶¹。Herrick らは SSc 患者 57 名を対象にランダム化比較試験を行い、シルデナフィル徐放剤（200 mg 分 1）によりレイノー現象の頻度が有意に減少することを報告した⁶²。Andriqueti らは SSc 患者 41 名を対象にランダム化比較試験を行い、シルデナフィル（100 mg 分 2）はレイノー現象の持続時間と重症度を有意に改善することを報告した⁶³。一方、指尖潰瘍については Hachulla らが SSc 患者 83 名を対象にランダム化比較試験を行い、シルデナフィル（60 mg 分 3）は治癒率を有意に改善することを報告した⁶⁴。

タダラフィルの血管病変に対する有用性については、エビデンスレベルの高い報告が 2 編ある。Schiopu らは SSc 患者 39 名を対象に、レイノー現象の治療を目的とした他の血管拡張薬の使用を禁じたうえで、タダラフィル（20 mg 分 1）のランダム化クロスオーバー試験を行い、レイノー現象の頻度、持続期間、重症度は改善しなかったと報告している⁶⁴。一方、Shenoy らは二次性レイノー患者 24 名（SSc 患者 23 名、MCTD 患者 1 名）を対象に、既に投薬中の血管拡張薬の継続を認めたとうえでタダラフィル（20 mg 分 1 隔日投与）を add on するランダム化クロスオーバー試験を行い、レイノー現象の頻度、

持続時間、重症度は有意に改善、指尖潰瘍の治癒数は有意に増加、指尖潰瘍の新規発症数は有意に減少したと報告している⁶⁵。

Tingeyらは、上記のFriesら、Herrickら、Shenoyらの報告をもとにホスホジエステラーゼ5阻害薬のメタアナリシスを行い、指尖潰瘍の数と指尖潰瘍の治癒の2つの評価項目において実薬群でプラセボに比して有意な効果が確認できたと報告している³²。また、2017年に発表されたEULAR recommendationsでは、SScに伴うレイノー現象の第一選択薬はカルシウム拮抗薬であるが、ホスホジエステラーゼ5阻害薬についても検討すべきである、ホスホジエステラーゼ5阻害薬はSScに伴う指尖潰瘍の治療として検討すべきであると記載されている²¹。

バルデナフィルについては、SScを対象にしたエビデンスレベルの高い試験は存在しないものの、SSc患者38名を含むレイノー現象を有する患者53人に対するランダム化クロスオーバー試験で有意な改善を認めており、レイノー現象に対して有効である可能性がある⁶⁶。

以上の結果から、ホスホジエステラーゼ5阻害薬はレイノー現象や指尖潰瘍に有用と考えられるが、薬価が高価で本邦ではオーファンドラッグでありSScの血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ10. 血管病変に対して可溶性グアニル酸シクラーゼは有用か？

推奨文：リオシグアトを症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍の治療の選択肢の一つとして提案する

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の一つであるリオシグアトの血管病変に対しての有用性がランダム化比較試験で検討されている。例えば強皮症17例を含む20例のレイノー現象に対する二重盲検ランダム化プラセボ対照クロスオーバーパイロット試験(DIGIT)では、リオシグアト群で手指血流の改善が一部の症例でみられたが、症例による差が大きく、統計学的な有意差は示されていない⁶⁷。有害事象として頭痛が5例、消化不良が1例にみられたが、重篤な有害事象は出現しなかった。

また、17例の指尖潰瘍を有するSSc患者に対する多施設二重盲検ランダム化比較試験でも、16週後の

比較で薬剤に起因する有害事象はみられなかったが、指尖潰瘍の数に有意差はなかった⁶⁸。一方、121例の早期 diffuse cutaneous SSc に対する多施設二重盲検ランダム化比較試験(RISE-SSc)では、統計学的な解析はなされていないものの、潰瘍新生率がリオシグアト群ではプラセボ群に比べて14週間時点(3.3% vs 9.8%)でも52週間時点でも(8.3% vs 19.7%)減少した^{69,70}。レイノーの持続時間、頻度、症状については両群で有意な差はみられなかったが、condition scoreの50%以上改善率がリオシグアト群ではプラセボ群に比べて高かった(41.3% vs 26.0%)。薬剤に関連する重篤な有害事象はやはりみられなかった。

以上のようにエビデンスには乏しいが、症例によっては血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

CQ11. 血管病変に対して高圧酸素療法は有用か？

推奨文：高圧酸素療法は指尖潰瘍やそのほかの皮膚潰瘍治療に有用と考えられ、治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

推奨文：オゾン療法を指尖潰瘍に対する治療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 2 エビデンスレベル B

解説：Costedoalらの、指尖潰瘍に対する高圧酸素療法の症例報告をまとめたsystematic reviewでは、11名の患者のうち6名に完全な治癒が認められ、2名には部分的な治癒がみられた⁷¹。必要な治療回数は30～53回、治癒までの期間は21～240日であった。有害事象としては2例の気圧外耳道炎と1例の一過性の近視がみられたのみであった。

さらに高圧酸素療法の指尖以外の皮膚潰瘍に対する有効性に関しても症例報告が散見される。例えば、3例の潰瘍に対する1ヶ月半以上の高圧酸素療法で副作用なく2例が完全治癒、1例がほぼ治癒に至ったとする報告がなされている⁷²。

また、指尖潰瘍に対するオゾン療法についてはカルシウム拮抗薬の投与下の50症例でランダム化比較試験が行われており、1日30分・20日間のオゾン投与群で治癒率が有意に高かった($p=0.032$)⁷³。

以上のように高圧酸素療法にはまだエビデンスレベルの高い報告はないものの、SScの指尖潰瘍あるいはそのほかの皮膚潰瘍治療に有用であると考

えられる。また、オゾン療法も指尖潰瘍に有用と考えられるがSScの血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ12. 皮膚潰瘍・壊疽に対して手術療法は有用か？

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対して分層植皮術は有用であり推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル D

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対し、安易な切断術は行わない事を推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル D

解説：SScの皮膚潰瘍に対するデブリドマンの有用性については多数の症例報告のほか、症例集積研究が存在する^{74,75}。また、分層植皮術の有用性に関しても言及されており、これらの報告では、当然のこととして内服や外用など保存的治療を一定期間行い潰瘍での血流の改善、肉芽形成後にデブリドマンや分層植皮術を行い潰瘍の上皮化を得ている。手術手技であるため疼痛、患指の短縮、その他合併症のリスクもあるが保存的治療で軽快しない潰瘍に対しては有用と考えられる。

近年、バイパス術について主に外科領域から有用性の報告が増加しており、例えばColenらの手指潰瘍に対する2019年のシステマティックレビューでは複数のSSc患者での疼痛や潰瘍の改善が得られている⁷⁶。個々の症例における合併症の詳細は不明だが、創傷治癒遅延などがみられうる。さらにSSc患者23例を含む27例の結合織疾患患者の指尖潰瘍に対するperipheral sympathectomyとバイパス術併用療法の有用性についてのレトロスペクティブな検討においては、交感神経切除術単独よりもバイパス術併用の方が潰瘍の改善率が有意に高かった⁷⁷。術後の合併症は9例中4例にみられたが、創部感染症や創傷治癒遅延などであり、血管自体の合併症はみられなかった。一方、Deguchiらは本邦SSc患者6例の下肢潰瘍に動脈バイパス術を試行しその結果を報告している⁷⁸。6例中5例でバイパスした動脈が閉塞し、下肢切断に至ったあるいは皮膚潰瘍が持続した。他の治療に対して抵抗性の血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられるが、エビデンスには乏しく、手術手技であるため合併症のリスクもあり適応を慎重に考慮する必要がある。

潰瘍を有する指趾、あるいは下肢の切断に関しては、切断断端が離開し再度潰瘍・壊疽が生じること

もよく経験されるため、安易に切断せず、敗血症の誘因となっているなどの他の要因のある場合に慎重に検討すべきである。

以上、分層植皮術や切断術についてエビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Dとした。

CQ13. 血管病変に対して交感神経切除術は有用か？

推奨文：交感神経切除術を指尖潰瘍や疼痛に対する治療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 2 エビデンスレベル D

解説：SSc患者のレイノー現象あるいは指尖潰瘍に対し、交感神経切除術の有用性を検討した報告のほとんどが症例報告で、切除術単独で統計学的に有意な改善を示した論文は存在しないと思われる。それでも近年、主に外科領域から有用性の報告が増加しており、例えば多数例のレトロスペクティブな症例集積研究では、SSc・結合織疾患17例を含む20例の自己免疫疾患患者に対するperipheral sympathectomyの、平均96ヶ月後の指尖潰瘍改善効果は動脈硬化症8例に比べて有意に高く、切断を要した割合は有意に減少した⁷⁹。手指伸展障害や創傷治癒の問題が1例ずつにみられた。また、SSc17症例(26患肢)に対するperipheral sympathectomyでは、平均13ヶ月後に90%以上の症例で疼痛の改善、全例で指尖潰瘍の改善が認められ、再発は2例のみであった⁸⁰。術後合併症は26.9%にみられ、その内訳は感染や創部離開などであったが、更なる外科治療を要しなかった。

一方、Costedoalらの、128症例を含む13研究(4つの前向き非対照コホート、9つのレトロスペクティブコホート)と5編の症例報告をもとにした、指尖潰瘍に対するdigital sympathectomyのsystematic reviewでは、術後1年後の再発率は23%で、疼痛の再燃もみられた⁷¹。また、SSc患者23例を含む27例の結合織疾患患者に対しperipheral sympathectomyとバイパス術併用療法の有用性を示した報告における、交感神経切除術単独の治療成績は、4例で潰瘍が改善したのに対し、3例で改善がみられず、術後の合併症は6例にみられた⁷⁷。SSc患者に対する他の報告では術後敗血症や術創部の癒痕形成、術後指趾切断例も報告されており⁸¹、2003年の慢性手指

虚血患者を対象としたシステマティックレビューでも14%が術後最終的に指趾切断を要し、18%が潰瘍を再発し、37%に合併症がみられた⁸²。

米国リウマチ医に対するアンケート結果でも、その有用性に関して未だコンセンサスは得られていない⁸³。一方で欧州の皮膚科学会のS1ガイドラインにおいては重症・治療抵抗性のレイノー現象および指尖潰瘍に対する治療としてあげられている⁸⁴。選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられるが、エビデンスには乏しく、手術手技であるため合併症のリスクもあり適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ14. 血管病変に対して神経ブロックは有用か？

推奨文：交感神経ブロックを血管病変に対する治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

推奨文：ボツリヌス毒素を血管病変に対する治療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 2 エビデンスレベル B

解説：SSc患者の血管病変に対する交感神経ブロックの有用性は、現在まで数例の症例報告で示唆されているのみである⁸⁵⁻⁸⁷。従来の治療抵抗性の症例に対して有効であったという報告もあり、エビデンスには乏しいが、血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

また、 α 受容体遮断薬も2つのランダム化試験でレイノー現象に対する緩徐な効果を示しているが、副作用が高頻度に生じる事が指摘されている⁸⁸。

ボツリヌス毒素は細動脈拡張作用を有する可能性があり⁸⁹、本邦SSc患者10例に対してA型ボツリヌス毒素により有害事象なくレイノー現象の改善と指尖潰瘍の治癒がみられた⁹⁰。しかしその後行われたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験では、50単位の実薬群で1ヶ月後の血流は有意に悪化し、疼痛やRaynaud's condition scoreなどにわずかな改善を認めるのみであった⁹¹。

一方、本邦で45例に対し無治療とB型ボツリヌス毒素投与群(250単位、1000単位、2000単位)をランダム化・盲検化した試験では、4週間後の疼痛・痺れのVASスコアやレイノースコアは1000単位投与群および2000単位投与群で、250単位投与群や無治療群よりも有意に改善した⁹²。2000単位投与群では皮膚温の有意な上昇も見られた。さらに指尖潰瘍

数も1000単位投与群や2000単位投与群で有意に抑制された。重篤な有害事象はみられなかったが、他の報告では注射後数日間の痛みや一過性の筋力低下が記載されている⁷¹。

以上の結果から、欧州の皮膚科学会のS1ガイドラインにおいてもボツリヌス毒素による治療は交感神経切除術との併用において重症例・治療抵抗性のレイノー現象および指尖潰瘍に対する選択肢としてあげられている⁸⁴。有用と考えられるがSScの血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ15. 血管病変に対してスタチンは有用か？

推奨文：スタチンを血管病変に対する治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説：SSc患者の血管病変に対する、スタチンの有用性に関するランダム化比較試験の結果が報告されている。まず84例のSSc患者を対象として、56例がスタチン40mgを4ヶ月内服し、28例がプラセボを内服した。スタチン内服群ではレイノー現象のVAS値、指尖潰瘍の重症度、疼痛スケールがプラセボ群と比較して低値であった⁹³。一方、24例のearly diffuse SScを対象としたアトルバスタチンのRCTでは、血流やレイノー現象の重症度に有意な改善を認めなかった⁹⁴。

脂質異常を伴わない症例への安全性が確立せず、重篤な副作用の報告もあるため適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に対して有用な外用剤は何か？

推奨文：トラフェルミン、プロスタグランジンE1軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシンナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用であり推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル D

解説：SScの皮膚潰瘍に対するトラフェルミンの有用性については多くの症例報告が存在し⁹⁵⁻⁹⁷し、他の治療で難治であった皮膚潰瘍がトラフェルミンによって治癒した例などが報告されている。

プロスタグランジンE₁軟膏を皮膚潰瘍に用いた症例報告は散見されるものの^{98,99}、その有用性に関する記載には乏しい。

白糖・ポビドンヨード配合軟膏のSScの皮膚潰瘍に対する有用性については報告がなく、専門家の意

見として紹介されているのみである¹⁰⁰。

ブクラデシンナトリウム軟膏は多くの症例報告で使用されており^{101, 102}、SScの難治性皮膚潰瘍を上皮化させる作用が指摘されている。

以上のように、外用剤が有効であるとするエビデンスレベルの高い文献はないが、実臨床で頻繁に使用され経験上潰瘍に有効であり、比較的副作用の少ない治療であることから、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Dとした。他の外用剤についても報告には乏しいが、創のコンディションによって使用を考慮しても良い。

CQ17. 血管病変に対して有用な治療法にはその他にどのようなものがあるか？

推奨文：血管病変に対する効果が期待されている治療として、フルオロキセチン、陰圧閉鎖療法、間欠的空気圧迫治療、濃厚血小板血漿、硝酸グリセリン貼付あるいは血管新生療法などが報告されており、難治例では治療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：硝酸グリセリンとフルオロキセチン；2エビデンスレベルB、その他；2エビデンスレベルD

解説：SScの血管病変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、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^{84, 103-106}。

SSc患者27症例のレイノー現象に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬フルオロキセチンとニフェジピンのランダム化比較試験では、フルオロキセチン群のみでレイノー現象の重症度が有意に改善した¹⁰⁷。フルオロキセチン投与群の方がニフェジピンよりも治療の中断に至る副作用は少ない傾向があったが、無感情、無気力そして集中力低下などがみられた。以上の結果などから、欧州リウマチ学会の皮膚科学会のS1ガイドラインにおいてもフルオロキセチンによる治療はレイノー現象に対する選択肢としてあげられている^{84, 105, 106}。他の治療に抵抗性のレイノー現象に有用と考えられるがSScの血管病変に対する保険適応はないこと、中枢神経系や心機能への影響、中断による離脱症状を呈しうることから適応を慎重に考慮する必要がある。

陰圧閉鎖療法はSScの指尖潰瘍、他の部位の潰瘍

および壊疽に対して効果的であったとする症例報告がそれぞれ存在する¹⁰⁸⁻¹¹⁰。間欠的空気圧迫治療についてもSSc患者を含む上肢の潰瘍26例に対して有効性を示した報告がある¹¹¹。また、濃厚血小板血漿が強皮症の皮膚潰瘍に有効であった症例報告が一報存在する¹¹²。

硝酸グリセリン貼付は219例の一次性・二次性のレイノー現象に対する多施設プラセボ対照ランダム化比較試験にて有効性が示されている¹¹³。加えて最近のメタ解析では、SScを含む二次性レイノー現象に対して4つのランダム化試験において有意な血流あるいは臨床症状の改善効果を認められている¹¹⁴。SSc単独においても、16病変を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験において、統計学的な有意差は明示されていないものの血流改善効果が示されている¹¹⁵。

自己骨髄幹細胞移植による血管新生療法についても、難治性潰瘍に有効であった検討が報告されている^{116, 117}。例えば、40例のlcSScに対する単施設オープンラベルパイロット試験で、指尖潰瘍による疼痛や経皮的酸素分圧は有意に改善した¹¹⁷。一方、閉塞血管のPercutaneous Transluminal Angioplasty (PTA)については潰瘍に対する有効例も悪化例も報告されている^{118, 119}。

以上、フルオロキセチンについては益と害のバランスを考慮して、そして硝酸グリセリンはSSc単独のエビデンスが不十分であるため推奨度を2Bとした。

CQ18. 皮膚石灰沈着に対して、有用な治療法にはどのようなものがあるか？

推奨文：現在まで石灰沈着治療の可能性が期待されている薬剤として、ワーファリン、塩酸ジルチアゼム、ミノサイクリン、コルヒチン、ビスホスフォネート、チオ硫酸ナトリウム、副腎皮質ステロイド、そしてリツキシマブなどが報告されており、選択肢の1つとして提案する。

推奨度：ワーファリン；2エビデンスレベルC、その他；2エビデンスレベルD

推奨文：外科的摘出や炭酸ガスレーザー、体外衝撃波治療は疼痛緩和・関節可動域制限の改善に有用であると考えられ、選択肢の1つとして提案する。

推奨度2エビデンスレベルD

解説：小さく無症状の石灰沈着は経過観察されるが、疼痛があったり、感染を繰り返すような場合に

は治療介入が必要となる。これまで様々な治療が試みられているが、未だ完全には確立されていない。そこで、以下に挙げるような治療を副作用に注意しながら試みてもよい。

ワーファリンは、石灰化の過程においてグルタミン酸を γ -carboxyglutamic acid へ変換するビタミン K 依存性の酵素を阻害する作用を持つため、抗石灰化作用を持つと考えられる¹²⁰。膠原病の皮膚石灰沈着に対するランダム化比較試験は過去に 1 報ある¹²¹。Berger らは、まずパイロットスタディとして、膠原病で皮下石灰沈着を有する 4 例の患者に 1mg/日の低用量ワーファリンを 18 ヶ月投与した。患者の内訳は、皮膚筋炎 2 例、SSc 1 例、皮膚筋炎 / SSc のオーバーラップ症候群 1 例であった。その結果、2 例で尿中 γ -carboxyglutamic acid 濃度の低下が認められ、全身シンチでの Tc-99m diphosphate の皮下への取り込みも減少した。1 例では石灰沈着病変の減少も認められた。引き続き行われた二重盲検試験では、前述の 4 例に加えて 4 例を追加し、合計 8 例で 1mg/日の低用量ワーファリンの効果を 18 ヶ月検討している。1 例は服薬状況が悪く脱落し、残りの 7 例で試験を継続した。石灰化病変自体の変化は認められなかったものの、ワーファリン投与群の 2/3 例で全身シンチの Tc-99m diphosphate の取り込みが減少したが、プラセボ群では取り込みの減少は認められなかった。出血時間やプロトロンビン時間への影響は認められなかったことより、石灰化の進行抑制に有用であると結論づけている。

一方、Lassoued らは長期間続く石灰沈着病変を持つ患者 6 例に対してワーファリン 1mg/日を 1 年間使用したが、効果を認めなかった¹²²。他に、Cukierman らは 3 例の SSc 患者の石灰沈着病変に 1mg/日の低用量ワーファリンを 1 年間投与して、2cm までの石灰沈着病変に対しては良好な改善を認め、出血傾向などの副作用は認めなかった¹²³。以上より最近出現した小さな石灰沈着病変で大きさが小さいものに関してはワーファリンの効果が期待でき、腎機能障害がない場合は投与を考慮してもよい。

Ca 拮抗薬である塩酸ジルチアゼムは、細胞内への Ca イオンの流入を抑制することにより石灰化を抑制する可能性がある¹²⁴。Farah らは塩酸ジルチアゼム 240mg/日を 5 年間投与し、石灰沈着の悪化がなかった症例を報告している¹²⁵。Dolan らも 2 年間の投与により石灰沈着が消退した 1 例を報告している¹²⁴。

Vayssarirat らは、23 例のレトロスペクティブな症例集積研究を行い、180 mg/日の塩酸ジルチアゼムの石灰沈着病変への効果を調べた。画像の比較できる 12 例中でわずか 3 例だけが画像上の軽度の改善を認め、石灰沈着病変への塩酸ジルチアゼムの効果は確認できなかったとしている¹²⁶。Palmieri らは 4 人の特発性石灰化および 1 人の CREST 症候群の患者に、240–480mg/日の塩酸ジルチアゼムを投与し全例で改善を認めている¹²⁷。塩酸ジルチアゼムが投与できずにベラパミルに変更した患者では石灰沈着の改善を認めていない。以上、相反する報告があるが、効果を認めた報告では塩酸ジルチアゼムの投与量が多いことから投与量の問題もあるかもしれない。

ミノサイクリンは抗炎症作用とマトリクスメタロプロテアーゼ抑制作用で抗石灰化が期待される。Robertson らは 9 人の石灰沈着病変を有する lcSSc 患者に 50–100mg/日のミノサイクリンの投与を行った症例集積研究を報告している¹²⁸。9 例すべてで平均 4.8±3.8 ヶ月で症状が改善したが、投与後 1 ヶ月で効果がみられた症例も存在した。

コルヒチンは白血球遊走阻害による抗石灰化作用を持つと考えられる。症例報告であるが、コルヒチン投与により lcSSc 患者の右腸骨稜皮下に生じた石灰沈着が縮小し疼痛も改善した¹²⁹。しかし無効例も報告されている¹³⁰。

ビスホスフォネート製剤も深部の石灰沈着に関しては部分的に改善し、浅層の小病変は消失し、疼痛・関節可動制限の改善をみたという報告がある¹³¹。しかし、やはり無効例も存在する¹³⁰。

Baumgartner-Nielsen らは、5 例の SSc に対しチオ硫酸ナトリウムの局所注射により、12 週間後には 2 例で完全消失し、3 例で 50%以上の改善を認めている¹³²。注射部の疼痛が 2 例に、感染が 1 例にみられるのみであった。これについても、静脈投与の無効例がやはり報告されている¹³³。

Hazen らは、SSc 患者石灰沈着部位に副腎皮質ステロイド局注を行い良好な結果を得ている¹³⁴。また、中等量の副腎皮質ステロイド内服が一時的に奏功した症例報告も存在する¹³⁰。副腎皮質ステロイドの抗炎症作用による石灰沈着のコントロールと疼痛緩和として有用である可能性があるが、局所感染に注意する必要がある。

リツキシマブについては 3 編の前向き試験が存在し、部分奏功が 50–100%にみられ、完全消失もみられた^{135–138}。しかし、無効であった症例報告も存在す

る¹³⁹。

よって、薬物治療としてはワーファリン、塩酸ジルチアゼム、美濃サイクリン、コルヒチン、ビスホスフォネート、チオ硫酸ナトリウム、副腎皮質ステロイド、そしてリツキシマブなどがエビデンスには乏しいが、症例によっては治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。しかし、副作用も生じることから治療による有益性が上回ると考えられる症例に行うべきと考えられる。

一方、Bogoch らは SSc 患者の手に対して行われた外科的手術に関する症例集積研究として 34 編の文献をレビューし、外科的な切除は中等度の痛み・機能の改善を認めたとしている¹⁴⁰。しかし、広範囲の切除の必要性と末梢循環が悪いことによる創傷治癒の遅延、壊死、それによる関節可動制限の可能性を指摘している。歯科用バーによる小切開と石灰沈着の粉碎除去では創傷治癒期間の短縮(4-14日)が認められているが、創部からの粉碎石灰物質の長期排泄の可能性も指摘している。そのため、海外のガイドラインでも、手術は医学的に早急な治療適応がある場合に推奨されている⁸⁴。

炭酸ガスレーザーによる治療は、中等度以上の改善で判定すると 81%が良好な結果を得ており、少量の出血と平均 4-10 週間での創治癒を認めている。術後瘢痕も少なく、症状の緩和が 20 ヶ月~3 年続くと述べている。本報告は手に限局したものであるが、切除部位・方法などの検討を適切に行えば、皮膚石灰沈着の治療として有用であると考えられる。

さらに最近、4 例の SSc の石灰沈着に対する体外衝撃波治療(ESWT)を行い、疼痛が 4 例中 2 例で改善し、全例で CT 上の縮小を認めた症例集積研究結果が報告された¹⁴¹。

以上より、これらの手技は有用であると考えられるが、創傷治癒の遅延などによる問題点があり、治療による有益性が上回ると考えられる症例に行うべきと考えられる。また、これらの治療を行ったとしても再発することも多いことを考慮する必要がある。

<文献>

1. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 807-813. 20090320. DOI: 10.1007/s10067-009-1155-6.
2. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009; 160: 835-843. 20090113. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x.
3. Xu D, Li MT, Hou Y, et al. Clinical characteristics of systemic sclerosis patients with digital ulcers in China. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 46-49. 20130722.
4. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 103-109. 20140827. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205295.
5. Silva I, Almeida J and Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 140-152. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.009.
6. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 688-694. DOI: 10.1002/art.24394.
7. Sebastiani M, Manfredi A, Lo Monaco A, et al. Capillaroscopic Skin Ulcers Risk Index (CSURI) calculated with different videocapillaroscopy devices: how its predictive values change. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 115-117. 20130402.
8. Walker UA, Jaeger VK, Bruppacher KM, et al. Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: a longitudinal, multicentre study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 239. 20181025. DOI: 10.1186/s13075-018-1733-6.
9. Barbano B, Marra AM, Quarta S, et al. In systemic sclerosis skin perfusion of hands is reduced and may predict the occurrence of new digital ulcers. *Microvasc Res* 2017; 110: 1-4. 20161109. DOI: 10.1016/j.mvr.2016.11.003.
10. Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, et al. Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 735-742. DOI: 10.1093/rheumatology/ker414.

11. Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, et al. Vascular Evaluation of the Hand by Power Doppler Ultrasonography and New Predictive Markers of Ischemic Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Results of a Prospective Pilot Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 543-551. 20170303. DOI: 10.1002/acr.22965.
12. Hughes M, Wilkinson J, Moore T, et al. Thermographic Abnormalities are Associated with Future Digital Ulcers and Death in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43: 1519-1522. 20160615. DOI: 10.3899/jrheum.151412.
13. Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, et al. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3312-3316. DOI: 10.1002/art.10685.
14. Hudson M, Lo E, Lu Y, et al. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 230-238. DOI: 10.1002/art.30071.
15. Hughes M and Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 112-132. 20160511. DOI: 10.1016/j.berh.2016.04.001.
16. Stringer T and Femia AN. Raynaud's phenomenon: Current concepts. *Clin Dermatol* 2018; 36: 498-507. 20180410. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.007.
17. Foerster J, Fleischanderl S, Wittstock S, et al. Infrared-mediated hyperthermia is effective in the treatment of scleroderma-associated Raynaud's phenomenon. *J Invest Dermatol*. United States, 2005, pp.1313-1316.
18. Finch MB, Dawson J and Johnston GD. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 493-498.
19. Meyrick Thomas RH, Rademaker M, Grimes SM, et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987; 117: 237-241. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb04122.x.
20. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841-1847. DOI: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1841::aid-art322>3.0.co;2-8.
21. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327-1339. 2016/12/13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
22. 緋田 めぐみ, 牛山 理, 鈴木 憲明. レイノー現象に対する beraprost sodium(BPS) の効果種々の病態関連パラメーターの分析. *日本臨床免疫学会会誌* 1996; 19: 193-200.
23. 浅野 善英, 玉城 善史郎, 住田 隼一ほか. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症およびレイノー現象に対するベラプロストナトリウム徐放錠の有用性の検討. *臨床と研究* 2013; 90: 698-702.
24. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol* 1999; 26: 2173-2178.
25. 西岡清, 片山一朗, 近藤恵文ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する薬物療法の評価, 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成7年度研究報告書; 2248—2257.
26. Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, et al. Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2012; 39: 536-540. 20111114. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01432.x.
27. 佐藤 伸一, 室井 栄治, 小村 一浩ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾールの有効性. *臨床と研究* 2007; 84: 984-986.
28. 富田 元, 小川 文秀, 鍬塚 大ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾール食前投与の有効性. *新薬と臨床* 2011; 60: 2063-2067.
29. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1310-1315. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.013.
30. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 1999; 47: 137-143.
31. Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, et al.

Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 786-794.

32. Tingey T, Shu J, Smuczek J, et al. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1460-1471. DOI: 10.1002/acr.22018.

33. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3837-3846. DOI: 10.1002/art.22965.

34. Guiducci S and Cerinic MM. Lack of efficacy of quinapril on vascular damage in limited cutaneous systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 288-289. 20080506. DOI: 10.1038/ncprheum0803.

35. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646-2655. DOI: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2646::aid-anr21>3.0.co;2-t.

36. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 666-672. 2013/11/02. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008.

37. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, et al. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol* 2019; 20: 279. 20190725. DOI: 10.1186/s12882-019-1467-y.

38. Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 59. 20200324. DOI: 10.1186/s13075-020-2141-2.

39. 清水 隆弘, 郷良 秀典, 藤田 直紀. 足背動脈の閉塞を伴った全身性強皮症 アルガトロバンが有効であった 1 例. *皮膚科の臨床* 2005; 47:

638-639.

40. 川筋 綾子, 長谷川 稔, 竹原 和彦. 【足趾の壊疽・潰瘍】臨床例 全身性強皮症による足趾潰瘍. *皮膚病診療* 2005; 27: 71-74.

41. 古川 福実, 瀧川 雅浩, 白浜 茂穂. 皮膚潰瘍に対する選択的抗トロンビン剤(Argatroban)の臨床的検討. *皮膚科紀要* 1995; 90: 415-423.

42. Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 1185-1194.

43. Parisi S, Bruzzone M, Centanaro Di Vittorio C, et al. Efficacy of bosentan in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis never treated with prostanoids. *Reumatismo* 2014; 65: 286-291. 20140317. DOI: 10.4081/reumatismo.2013.691.

44. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-3993. DOI: 10.1002/art.20676.

45. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 583-587. DOI: 10.1093/rheumatology/kep413.

46. Meijs J, Voskuyl AE, Bloemsaat-Minekus JP, et al. Blood flow in the hands of a predefined homogeneous systemic sclerosis population: the presence of digital ulcers and the improvement with bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 262-269. 20140822. DOI: 10.1093/rheumatology/keu300.

47. Rosato E, Molinaro I, Borghese F, et al. Bosentan improves skin perfusion of hands in patients with systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010; 37: 2531-2539. 20100901. DOI: 10.3899/jrheum.100358.

48. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2

randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32-38. 2010/09/02. DOI: 10.1136/ard.2010.130658.

49. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 464-466. 20080207. DOI: 10.1093/rheumatology/ken001.

50. Humbert M and Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 191-193. 2003/01/02.

51. Tillon J, Hervé F, Chevallier D, et al. Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy. *Br J Dermatol*. England, 2006, pp.1000-1002.

52. Chamaillard M, Heliot-Hosten I, Constans J, et al. Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers. *Arch Dermatol*. United States, 2007, pp.125-126.

53. Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, et al. Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2012; 166: 417-421. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10581.x.

54. Cutolo M, Ruaro B, Pizzorni C, et al. Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2014; 41: 881-886. 20140401. DOI: 10.3899/jrheum.131284.

55. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, et al. Effects of Longterm Treatment with Bosentan and Iloprost on Nailfold Absolute Capillary Number, Fingertip Blood Perfusion, and Clinical Status in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43: 2033-2041. 20161001. DOI: 10.3899/jrheum.160592.

56. Khanna D, Denton CP, Merkel PA, et al. Effect of Macitentan on the Development of New Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 Randomized Clinical Trials. *Jama* 2016; 315: 1975-1988. 2016/05/11. DOI: 10.1001/jama.2016.5258.

57. Giner Serret E. Swift and Complete Healing of Digital Ulcers after Macitentan Treatment. *Case Rep Rheumatol* 2016; 2016: 1718309. 20161122. DOI: 10.1155/2016/1718309.

58. Gonçalves T and Santos L. Macitentan in the treatment of severe digital ulcers. *BMJ Case Rep* 2019; 12 20190812. DOI: 10.1136/bcr-2018-228295.

59. Parisi S, Peroni CL, Laganà A, et al. Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Rheumatology (Oxford)*. England, 2013, pp.1142-1144.

60. Chung L, Ball K, Yaqub A, et al. Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 400-401. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.04.028.

61. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-2985. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523324.

62. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 775-782. DOI: 10.1002/art.30195.

63. Andriqueti FV, Ebbing PCC, Arismendi MI, et al. Evaluation of the effect of sildenafil on the microvascular blood flow in patients with systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 106: 151-158. 20170309.

64. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1009-1015. 20150520. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207001.

65. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2420-2428. DOI: 10.1093/rheumatology/keq291.

66. Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al.

Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med*. United States, 2012, pp.1182-1184.

67. Huntgeburth M, Kiessling J, Weimann G, et al. Riociguat for the Treatment of Raynaud's Phenomenon: A Single-Dose, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study (DIGIT). *Clin Drug Investig* 2018; 38: 1061-1069. DOI: 10.1007/s40261-018-0698-1.

68. Nagaraja V, Spino C, Bush E, et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the efficacy and safety of riociguat in systemic sclerosis-associated digital ulcers. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 202. 20190903. DOI: 10.1186/s13075-019-1979-7.

69. Distler O, Pope J, Denton C, et al. RISE-SSc: Riociguat in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Respir Med* 2017; 122 Suppl 1: S14-S17. 2016/09/28. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.09.011.

70. Khanna D, Allanore Y, Denton CP, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 618-625. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216823.

71. Costedoat I, Masson M, Barnetche T, et al. Locoregional Treatments for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00478. 20210622. DOI: 10.2340/00015555-3839.

72. Mirasoglu B, Bagli BS and Aktas S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic ulcers in systemic sclerosis - case series. *Int J Dermatol* 2017; 56: 636-640. 20170223. DOI: 10.1111/ijd.13570.

73. Hassanien M, Rashad S, Mohamed N, et al. Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port* 2018; 43: 210-216.

74. Hafner J, Kohler A, Enzler M, et al. Successful treatment of an extended leg ulcer in systemic sclerosis. *Vasa* 1997; 26: 302-304.

75. Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH, et al. Management of sclerodermal finger ulcers. *J Hand Surg Am* 1984; 9: 320-327. DOI: 10.1016/s0363-

5023(84)80216-6.

76. Colen DL, Ben-Amotz O, Stephanie T, et al. Surgical Treatment of Chronic Hand Ischemia: A Systematic Review and Case Series. *J Hand Surg Asian Pac Vol* 2019; 24: 359-370. DOI: 10.1142/S2424835519500462.

77. Shammass RL, Hwang BH, Levin LS, et al. Outcomes of sympathectomy and vascular bypass for digital ischaemia in connective tissue disorders. *J Hand Surg Eur Vol* 2017; 42: 823-826. 20170714. DOI: 10.1177/1753193417718784.

78. Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, et al. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg* 2009; 49: 918-923. 20090215. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.10.066.

79. Hartzell TL, Makhni EC and Sampson C. Long-term results of periarterial sympathectomy. *J Hand Surg Am* 2009; 34: 1454-1460. 20090815. DOI: 10.1016/j.jhsa.2009.05.003.

80. Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, et al. Surgical treatment of systemic sclerosis--is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery* 2015; 35: 441-446. 20150114. DOI: 10.1002/micr.22379.

81. Stratton R, Howell K, Goddard N, et al. Digital sympathectomy for ischaemia in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1338-1339. DOI: 10.1093/rheumatology/36.12.1338.

82. Kotsis SV and Chung KC. A systematic review of the outcomes of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1788-1792.

83. Chiou G, Crowe C, Suarez P, et al. Digital Sympathectomy in Patients With Scleroderma: An Overview of the Practice and Referral Patterns and Perceptions of Rheumatologists. *Ann Plast Surg* 2015; 75: 637-643. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000614.

84. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1401-1424. 20170809. DOI: 10.1111/jdv.14458.

85. Klyszcz T, Junger M, Meyer H, et al. Improvement of acral circulation in a patient with systemic sclerosis with stellate blocks. *Vasa* 1998; 27: 39-42.
86. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, et al. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2002; 29: 102-106.
87. Soberon JR, Jr., Truxillo TM, Gethers CC, et al. Axillary Block-Induced Chemical Sympathectomy in the Setting of Digital Ischemia. *Ochsner J* 2016; 16: 450-456.
88. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000956. DOI: 10.1002/14651858.CD000956.
89. Iorio ML, Masden DL and Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 599-603. 20110824. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.006.
90. Motegi S, Yamada K, Toki S, et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study. *J Dermatol* 2016; 43: 56-62. 20150715. DOI: 10.1111/1346-8138.13030.
91. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1661-1669. 20170626. DOI: 10.1002/art.40123.
92. Motegi SI, Uehara A, Yamada K, et al. Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 843-850. DOI: 10.2340/00015555-2665.
93. Abou-Raya A, Abou-Raya S and Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35: 1801-1808. 20080815.
94. Domsic R, Laffoon M, Goundappa B, et al. The effect of atorvastatin on microvascular endothelial function and raynaud phenomenon in early diffuse scleroderma: results of the "tamer" study. *Arthritis Rheum* 2019; 71: 1505-1506.
95. 長谷川 稔, 佐藤 伸一, 竹原 和彦ほか. 全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍におけるフィブラストスプレー(遺伝子組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子)の使用経験. *臨床と研究* 2002; 2022-2025.
96. Yamanaka K, Inaba T, Nomura E, et al. Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma. *Cutis* 2005; 76: 373-376.
97. 牧野 貴充, 丸尾 圭志, 古城 八寿子ほか. 抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の 1 例. *皮膚臨床* 2007; 49: 435-437.
98. 鋤塚 大, 穂山 雄一郎, 富村 沙織ほか. 若年性全身性強皮症の 3 例. *西日本皮膚科* 2008; 70: 371-376.
99. 中山 未奈子, 築場 広一, 中川 秀己ほか. 抗セントロメア抗体と抗トポイソメラーゼ I 抗体が共存した全身性強皮症の 1 例. *皮膚臨床* 2017; 59: 1435-1438.
100. 尹 浩信. 膠原病のプライマリ・ケアー早期診断と治療指針 強皮症. *総合臨床* 2007; 56: 497-501.
101. 馬野 詠子, 伊藤 祐成, 永島 敬士. Dibutyryl Cyclic AMP の皮膚潰瘍に対する臨床的応用. *西日皮膚* 1988; 50: 130-134.
102. 福沢 正男, 小岩原 冬子, 王 玉来ほか. 下肢の難治性潰瘍を合併した全身性強皮症. *皮膚診療* 1996; 18: 693-696.
103. Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 303. DOI: 10.1007/s11926-012-0303-1.
104. Moran ME. Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2014; 23: 510-516. DOI: 10.12968/jowc.2014.23.10.510.
105. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327-1339. 20161109. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
106. de Vries-Bouwstra JK, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, et al. Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2020; 47: 249-254. 20190501. DOI: 10.3899/jrheum.181173.
107. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective

- serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1038-1043. DOI: 10.1093/rheumatology/40.9.1038.
108. Pauling JD, Brown SJ, James J, et al. Vacuum-assisted closure therapy: a novel treatment for wound healing in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 420-422. 20101019. DOI: 10.1093/rheumatology/keq319.
109. Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, et al. Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. *Mod Rheumatol* 2013. DOI: 10.1007/s10165-013-0870-7.
110. Patel RM and Nagle DJ. Nonoperative management of scleroderma of the hand with tadalafil and subatmospheric pressure wound therapy: case report. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 803-806. 20120202. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.12.030.
111. Pfizenmaier DH, 2nd, Kavros SJ, Liedl DA, et al. Use of intermittent pneumatic compression for treatment of upper extremity vascular ulcers. *Angiology* 2005; 56: 417-422. DOI: 10.1177/000331970505600409.
112. Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, et al. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 660-661. DOI: 10.3109/14397595.2014.924204.
113. Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 870-877. DOI: 10.1002/art.24351.
114. Curtiss P, Cobos G, Lo Sicco K, et al. The Frisbee maneuver: A novel method to abort acute attacks of the Raynaud phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: e61. 20171007. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.066.
115. Hughes M, Moore T, Manning J, et al. Reduced perfusion in systemic sclerosis digital ulcers (both fingertip and extensor) can be increased by topical application of glyceryl trinitrate. *Microvasc Res* 2017; 111: 32-36. 20161224. DOI: 10.1016/j.mvr.2016.12.008.
116. Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, et al. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 263-272. 20100219. DOI: 10.1007/s10165-010-0274-x.
117. Takagi G, Miyamoto M, Tara S, et al. Therapeutic vascular angiogenesis for intractable macroangiopathy-related digital ulcer in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 854-859. 20140103. DOI: 10.1093/rheumatology/ket432.
118. Appel H, Sieper J, Golder W, et al. [Autoantibodies against centrosomes in a patient with limited systemic sclerosis with ulcera cruris and arteriopathy--case report and review of the literature]. *Z Rheumatol* 1997; 56: 298-305. DOI: 10.1007/s003930050044.
119. Hafner J, Schneider E, Burg G, et al. Management of leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis or systemic sclerosis: the importance of concomitant arterial and venous disease. *J Vasc Surg* 2000; 32: 322-329. DOI: 10.1067/mva.2000.106942.
120. Gallop PM, Lian JB and Hauschka PV. Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980; 302: 1460-1466. DOI: 10.1056/NEJM198006263022608.
121. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987; 83: 72-76. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90499-2.
122. Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, et al. Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988; 84: 795-796. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90128-3.
123. Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1341-1343. DOI: 10.1136/ard.2003.014431.
124. Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, et al. Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 576-578. DOI: 10.1093/rheumatology/34.6.576.
125. Farah MJ, Palmieri GM, Sebes JI, et al. The effect of diltiazem on calcinosis in a patient with the CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1287-

1293. DOI: 10.1002/art.1780330834.
126. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, et al. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 252-254. DOI: 10.1136/ard.57.4.252.
127. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1646-1654. DOI: 10.1002/art.1780381117.
128. Robertson LP, Marshall RW and Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-269.
129. 藤盛 裕梨, 小豆澤 宏明, 片山 一朗, et al. コルヒチンが有用であった限局皮膚硬化型全身性強皮症に伴う異所性石灰化の 1 例. *皮膚の科学* 2015; 14: 397-402.
130. 田中 奈緒, 溝口 史高, 伊藤 加菜絵ほか. 全身性強皮症を背景とした異所性石灰化に対してトシリズマブが有効であった一例. *関東リウマチ* 2020; 53: 29-32.
131. Rabens SF and Bethune JE. Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. *Arch Dermatol* 1975; 111: 357-361.
132. Baumgartner-Nielsen J and Olesen AB. Treatment of skin calcifications with intra-lesional injection of sodium thiosulphate: a case series. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 257-258. DOI: 10.2340/00015555-2206.
133. Trysberg E, Werna S and Sakiniene E. Effect of sodium thiosulfate on calcinosis cutis associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1009-1010.
134. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, et al. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982; 118: 366-367.
135. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: a promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 519-520. 20150917. DOI: 10.3109/03009742.2015.1069888.
136. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1072-1078. 20150722. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.008.
137. Narvaez J, Pirola JP, J LL, et al. Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: A case series and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 262-269. 20190111. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.10.006.
138. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 317-325. 20190711. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.07.006.
139. Poormoghim H, Andalib E, Almasi AR, et al. Systemic sclerosis and calcinosis cutis: response to rituximab. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 94-96. DOI: 10.1111/jcpt.12340.
140. Bogoch ER and Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005; 32: 642-648.
141. Blumhardt S, Frey DP, Toniolo M, et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in calcinosis cutis associated with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 Suppl 100: 177-180. 20160803.

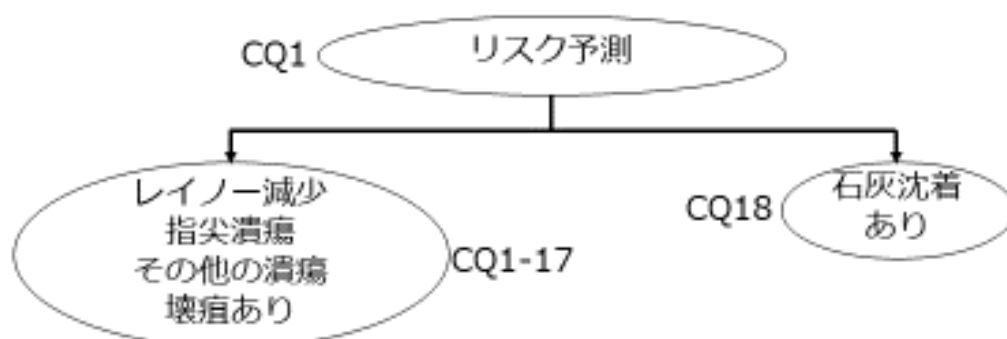
重症度分類

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

*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

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

血管病変の診療アルゴリズム



自己免疫反応を基盤とした皮膚線維化機構に関する研究

研究分担者 沖山 奈緒子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学 教授

研究要旨

全身性強皮症や限局性強皮症は自己免疫的機序を基盤として線維化を起こしてくる疾患と考えられている。移植片対宿主病は、血液悪性疾患の治療で行われる同種異系幹細胞移植の副作用であり、ドナー由来免疫担当細胞がレシピエント臓器組織を攻撃することで起こる、人工的な自己免疫反応であり、慢性化すると強皮症様皮膚線維化を起こしてくることから、強皮症のモデルとして捉えられている。

本研究では、慢性移植片対宿主病では、急性の場合と比べ、表皮を構成する角化細胞において、線維化を誘導するサイトカインの一つであるトランスフォーミング増殖因子 β (TGF β) が強く発現していることを見出した。移植片対宿主病様自己免疫皮膚炎モデルマウスでは、慢性化すると皮膚硬化を来すが、インターフェロン γ (IFN γ) 欠損ドナー細胞傷害性T細胞を移入した際には、皮膚炎は起こるものの、引き続く皮膚硬化は軽減した。培養角化細胞に種々の細胞死誘導化合物やIFN γ を添加したところ、アポトーシスに陥った角化細胞にIFN γ が添加されたとき、角化細胞はTGF β が最も多く産生した。

皮膚における自己免疫反応では、活性化したT細胞がIFN γ を産生して組織マクロファージを刺激し、TGF β 産生を誘導することにより、線維化を来してくることが分かっていたが、本研究により、T細胞産生IFN γ は、自己免疫反応によりアポトーシスに陥る角化細胞も、線維化誘導のためのTGF β のソースであることを示した。本研究成果から、IFN γ もしくはアポトーシスを標的とした、皮膚線維化を起こす自己免疫疾患の新規治療ストラテジーが提案される。

A. 研究目的

全身性強皮症や限局性強皮症は、患者血清より自己抗体が検出されることなどから、自己免疫反応を基盤として線維化を起こしてくる疾患と考えられているが、その機構にはいまだ不明な点が多い。皮膚や肺においては、線維化機構の一つとして、組織マクロファージが、T細胞の産生するインターフェロン (IFN) γ の刺激を受けて、線維化サイトカインであるトランスフォーミング増殖因子 (TGF) β を産生し、線維芽細胞を刺激してコラーゲン産生を促進することで、線維化に寄与することが示唆されている。

一方、血液疾患の治療として行われる幹細胞移植後副作用である移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) は、同種異系幹細胞由来のドナー由来免疫担当細胞が、レシピエントの臓器細胞を異物と見なして攻撃する、人工的な自己免疫反応とも言える疾患であり、3徴の一つが皮膚炎である。苔癬反応を呈する皮膚炎後、慢性皮膚GVHDでは、全身性強皮症もしくは限局性強皮症の皮膚線維化病変を形成する。このため、GVHDマウスモデルは強皮症のモデルマウスとしても広く使われている。

本研究では、自己免疫反応を基盤とした皮膚線維化機構について、皮膚組織を形成する角化細胞の関与を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ヒト皮膚急性もしくは慢性GVHD患者の皮膚生検検体を用いて、TGF β の免疫組織染色を行った。

動物実験では、ケラチン14プロモーター下に卵白アルブミンを遺伝子発現させたマウス (Keratin 14-promotor membrane-binding ovalbumin transgenic マウス、K14-mOVA Tg マウス) に、OVA 特異的T細胞受容体を組み込んだCD8 T細胞であるOT-I細胞を移入して発症させる、皮膚GVHDモデルマウスを解析した。OT-I細胞は蛍光色素GFPを発現させたRag-1ノックアウトマウスにOT-I遺伝子発現させたGFP⁺OT-I⁺Rag1⁻マウスリンパ節より回収して使用する。病原性T細胞が産生するIFN γ の役割を同定するために、IFN γ 欠損GFP⁺OT-I⁺Rag1⁻マウスからのOT-I細胞も使用した。また、マウス皮膚においてもTGF β の免疫組織染色を行った。

角化細胞のTGF β 産生能の解析のため、新生児マウス皮膚よりコラーゲナーゼを用いて個細胞化して回収した角化細胞をin vitro実験に使用し、IFN γ リコンビナント蛋白や、各種細胞死誘導化合物を角化細胞培養条件に加えて、培養上清中のTGF β 量をELISA法にて測定した。

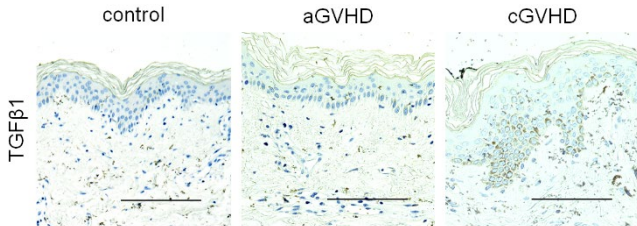
(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いた検討は、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、機関の臨床研究倫理審査委員会承認を受けた。

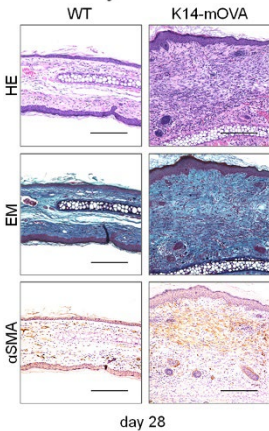
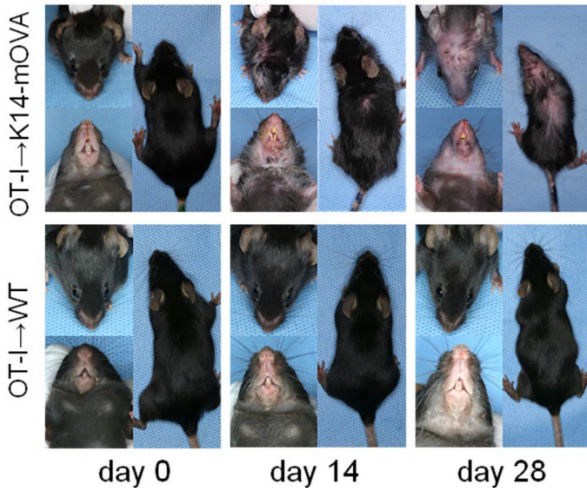
動物実験は、「動物の保護および管理に関する法律」と「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針」に準じて、機関の動物実験委員会で承認を得て行った。また、遺伝子組換え実験に際しては、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」をもとに、機関の遺伝子組換え実験安全委員会で承認を受けた。

C. 研究結果

皮膚慢性 GVHD 患者の皮膚では、角化細胞が TGFβ を発現しており、皮膚急性 GVHD 患者の皮膚ではその所見は認められなかった（下図）。

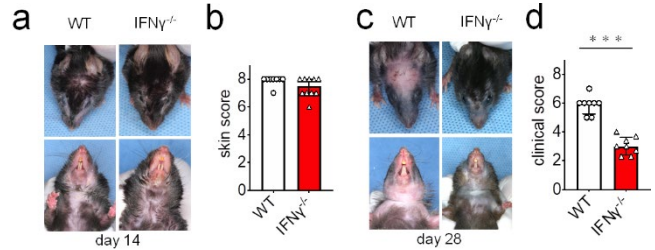


皮膚 GVHD モデルマウスは、OT-I 細胞移入 14 日目には急性 GVHD 様びらん性皮膚炎を呈するが、さらに OT-I 細胞移入 28 日目まで観察すると、野生型 (WT) マウスと比べて、慢性 GVHD 様皮膚硬化を呈して来ることを見出した（下図）。

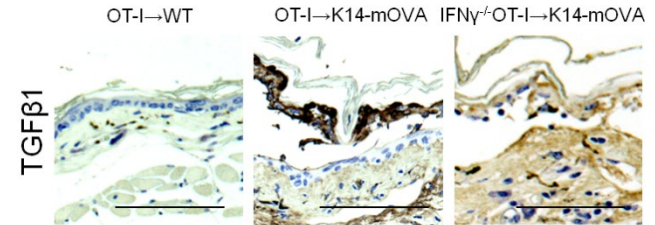


その皮膚硬化は、線維化によるものであることを、病理組織学的に確認した（左図、EM：エラスチカ・マッソン染色、αSMA：α 平滑筋アクチン [線維芽細胞マーカー]）。

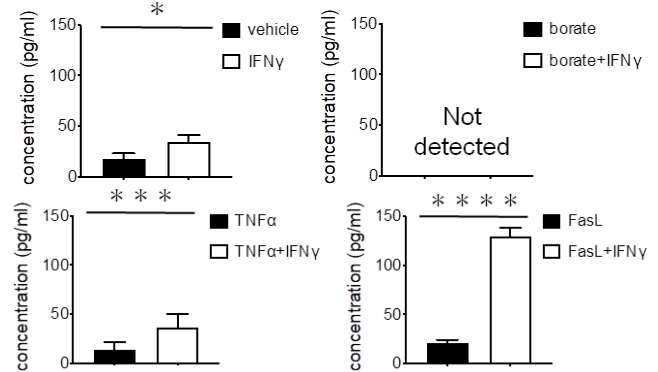
IFNγ 欠損 OT-I 細胞を移入した際には、急性 GVHD 様皮膚炎は WT OT-I 細胞を移入した時と同様に発症するが、慢性 GVHD 様皮膚硬化は軽減することも見出した（下図 a-d）。



免疫組織染色にて、慢性皮膚 GVHD マウス皮膚組織では、表皮角化細胞が TGFβ を発現していることが観察されたが、IFNγ 欠損 OT-I 細胞を移入 K14-mOVA Tg マウス皮膚の角化細胞の TGFβ 発現は減弱していた（下図）。



そこで角化細胞培養系にネクロシス誘導剤 borate、ネクロトーシス誘導剤 TNFα、アポトーシス誘導剤 FasL、かつ IFNγ を加え、角化細胞産生 TGFβ 量を測定したところ、IFNγ 刺激のみで TGFβ 産生量は増加し、それは FasL でアポトーシスを誘導した時に特に顕著となった（下図）。

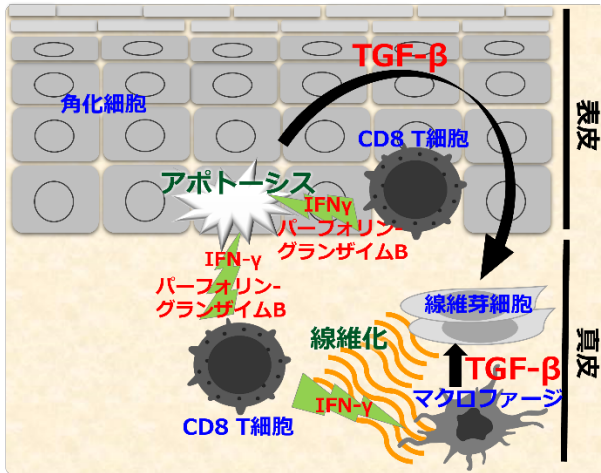


この FasL+IFNγ 刺激で誘導された角化細胞の TGFβ 産生促進は、アポトーシス抑制剤 zVAD 添加にてキャンセルされ、一方ネクロシス抑制剤 Nec-1 添加では抑制されなかった。

D. 考察

自己免疫性皮膚炎においては、獲得免疫系である T 細胞が活性化して IFNγ を産生し、角化細胞にも作用して、線維化サイトカイン TGFβ を産生させることで、引き続き皮膚線維化に寄与することが分かった。

さらに、角化細胞はアポトーシスに陥るときに特に TGFβ を産生すると考えられた（下図）。



E. 結論

自己免疫反応を基盤とする皮膚線維化疾患である、全身性または限局性強皮症や慢性皮膚 GVHD においては、IFNγ もしくは角化細胞アポトーシスを標的とした新規治療戦略が成立することが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito A, Ichimura Y, Kubota N, Tanaka R, Nakamura Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Ishitsuka Y, Fujimoto M, Okiyama N*. IFN-γ-Stimulated Apoptotic Keratinocytes Promote Sclerodermatous Changes in Chronic Graft-Versus-Host Disease. **J Invest Dermatol.** 141(6):1473-1481, 2021

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特願 2019-144490、PCT/JP2020/02655

細胞傷害アッセイ法（出願日：2019年8月6日、出願人：国立大学法人筑波大学）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

全身性強皮症の診療指針・腎病変に関する研究

| | | | |
|-------|------|-------------------|------|
| 研究分担者 | 川口鎮司 | 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科 | 臨床教授 |
| 研究協力者 | 田中住明 | 北里大学メディカルセンター内科 | 准教授 |
| 研究協力者 | 松枝 佑 | 北里大学医学部膠原病・感染内科 | 助教 |
| 研究協力者 | 樋口智昭 | 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科 | 講師 |

研究要旨

2016年に全身性強皮症診療ガイドラインを作成した。その後、新規の治療方法が開発されており、この研究班にて改訂を行う方針となった。我々は、腎病変に対する診療ガイドラインの作成を担当した。昨年度までにクリニカルクエスション(CQ)を作成し、本年度はそれに対する推奨文を作成した。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)は、全身の線維化と血管障害を引き起こす原因不明の難病である。SScに対する根本的な治療方法はいまだに開発されていない。また、臨床症状は、症例によってさまざまであり、間質性肺疾患を合併する症例、肺動脈性肺高血圧症や強皮症腎を合併する症例がある。そこで、現在の治療は、それぞれの臨床症状に合わせた対症療法が行われている。合併している臓器により治療方法が異なってくるのが現状の治療方法である。そこで、今回の臨床ガイドラインは、臓器別に治療指針を作成することとした。我々は、昨年度に腎病変に関するClinical Question (CQ)を作成し、本年度は推奨文を作成することを目的とした。

B. 研究方法

2016年に作成された診療ガイドラインのCQを改訂して、4名のSSc診療の専門家による討議を行なった。この強皮症腎(SRC)の診断、治療の分野における新たな研究は少ないが、3回の会議を行い、11のCQを作成した。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

昨年度に作成した11個のCQに対して、推奨文を作成した。

CQ01. SScの腎障害には強皮症腎クリーゼ(SRC)以外の

病態も存在するか？

推奨文：SScの腎障害はSRC以外に存在し、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎、薬剤性腎障害との鑑別をすることを推奨する。

推奨度1 エビデンスレベルB

解説：

SScの腎障害には、最も重要であり生命予後に関わる病態としてSRCがある。その発症頻度は、国際的なSRC調査にて、びまん皮膚硬化型では4.2%、限局皮膚硬化型では1.1%と報告された¹。日本での発症頻度の報告も5%以下であり、かなり希少な合併症と考える²。

SRCは、突然に出現した高血圧症と急速あるいは亜急性に進行する腎障害を特徴とする。臨床症状は、易疲労感、高血圧症に伴う頭痛、悪心、視力障害などがみられる。血液検査所見では、血清クレアチニンの上昇、貧血、血漿レニン活性上昇、尿所見では、蛋白尿や血尿が認められる³。SRCの組織学的特徴は血栓性微小血管症であり、血管内膜の粘液性変化、血栓、線維内膜硬化症が認められる⁴。

一方でSRCとは異なり、半月体形成性糸球体腎炎を合併することがある。日本から1990年代に、高血圧症を伴わず抗ミエロペルオキシターゼ好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性の腎障害がSScに合併すると報告された^{5,6}。SSc

に ANCA 関連血管炎が合併したと考えられ、その発症頻度は 0.2-6%とされている⁷。

薬剤性腎障害の原因となる治療薬は、D-ペニシラミンであった⁸。1990 年代までは SSc の線維化病変に対して広く使用されていたが、その有用性が疑問視され使用頻度は減少している。免疫抑制療法として用いられるカルシニューリン阻害薬は、薬剤性腎障害を発症することがあり注意が必要である⁹。

CQ02. 強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症を予測する因子にはどのようなものがあるか？

推奨文： SRC の発症を予測する危険因子として、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性、蛋白尿出現、新規高血圧、新規心膜炎を考慮することを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル B

解説：

SRC の発症予測因子は、欧州における大規模臨床データを用いて詳細に検討された¹⁰。その結果、推奨文での項目が SRC 発症を予測する最も強い危険因子であった。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性例では、急速に皮膚硬化が進行するびまん皮膚硬化、高用量の副腎皮質ステロイド使用が SRC 発症の誘因となる。このことは、他の複数の臨床研究からも報告されている¹¹⁻¹²。高用量の副腎皮質ステロイド使用とは、プレドニゾロン換算 15mg/日以上を 6 か月上続けて投与した場合とされていた。また、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性の限局皮膚硬化型 SSc でも SRC 発症が報告されている¹³。

その他の危険因子として、新規の貧血や心嚢嚢貯留、うっ血性心不全を伴う心イベント、臍摩擦音が報告されている^{14, 15}。基礎研究では、欧米の SSc コホート研究で HLA DRB1*0407, DRB1*1304 の遺伝子が SRC 発症と関連があることが示された¹⁶。また、本邦からは血清可溶性 CD147 高値が SRC 発症に関連していたことが報告された¹⁷。

CQ03. 強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症を予防する薬剤は何か？

推奨文： SRC の予防効果の報告がある薬剤はなく、

SRC 予防のための投薬は行わないことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル B

解説：

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は、その治療効果から SRC 発症予防効果が期待されていた。しかし、早期の SSc 患者に ACE 阻害薬を投与し SRC 発症予防効果を観察した QUINS trial では、予防効果はみられなかった¹⁸。また、多施設共同無作為二重盲検試験においても少量の ACE 阻害薬投与には SRC 発症予防効果が認められなかった¹⁹。近年の欧州大規模前向きコホートにて、ACE 阻害薬投与は SRC 発症リスクをむしろ増加させることが示された²⁰。

指尖潰瘍と肺動脈性肺高血圧症の治療で用いられるエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) とホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PD5Ei) の、SRC 発症率を検討した後ろ向きコホートでは、SRC 発生率に差を認めなかった²¹。また、前述の欧州大規模前向きコホートにおいても ERA は、SRC 発症リスクに影響を与えなかった²⁰。

CQ04. 副腎皮質ステロイドは強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？

推奨文： 副腎皮質ステロイド投与は SRC 発症の危険因子であり、投与が必要な場合には血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説：

副腎皮質ステロイド投与が SRC を誘発するリスクであることは以前より指摘されてきた。欧米における 3 つの後ろ向き研究において、副腎皮質ステロイドの使用と SRC の発症に相関が認められている。Steen らは 110 人の SRC 患者を対象としたケースコントロール研究で、6 か月以内に PSL 換算 15mg/日以上副腎皮質ステロイド内服していた患者では 36%が SRC を発症したのに対し、対照群では 12%であったと報告し (OR [95%CI]: 4.37 [2.03-9.43], $p < 0.0001$)、可能であれば PSL 換算 10mg/日以下に抑えるように推奨した¹¹。DeMarco らは、SRC 発症患者の 61%が過去 3 か月間に副腎皮質ステロイド内服があったと報告している (RR [95%CI]: 6.2 [2.2-17.6])²²。また、Helfrich らの報告では、正常血圧 SRC 患者の発症は過去 2 か月以内に PSL 換算 30mg/日以

上のステロイド内服していた患者に多かった (64% v. s. 16%)²³。他の研究でも同様な結果が得られており、SRC 患者およそ 60% で以前に副腎皮質ステロイドが投与されていた^{11 12 22 23 24 25}。また、Penn らは、単施設における 110 人の SRC 患者を後方視的に解析し、副腎皮質ステロイドの使用の有無により SRC の予後が影響を受けないことも報告している²⁴。以上より、副腎皮質ステロイドの投与によって SRC 誘発リスクが上がると考えられる。ステロイド投与が必要になった場合には、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。

CQ05. カルシニューリン阻害薬は強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？

推奨文：カルシニューリン阻害薬は SRC の発症に対しての危険因子となる可能性があることを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：

カルシニューリン阻害薬として、強皮症の線維化に対して用いられる薬剤として、欧米では、シクロスポリン A (CYA) が主流であり、日本では、タクロリムス (TAC) が多く用いられている。CYA では、1994 年に英国から 3 症例の CYA によって誘導されたと考えられる SRC の 3 症例が報告された⁹。また、微小血管障害を伴う SRC の関連も報告されている。これらの報告は、症例報告であり、エビデンスレベルは極めて低い。日本からの報告では、大阪医科大学から後方視的コホート研究にて、SSc の間質性肺疾患に対して TAC を用いての有効性と安全性を確認している^{26, 27}。2018 年と 2021 年の報告で、それぞれ TAC 治療を行なった 11 例と 18 例の症例に対して詳細な検討が行われている。有害事象としては、感染症があったが、軽度な腎障害は 1 症例に認められただけで、SRC の症例は認められなかった。一方、本邦からも症例報告としては、副腎皮質ステロイドと TAC との併用治療により SRC を発症したとする報告²⁸は多数あり、CYA と同様に、強皮症とは関係なく、腎障害の有害事象が認められるカルシニューリン阻害薬は、SRC の危険因子となる可能性がある。間質性肺病変に対して日本にて TAC を用いる場合は、SRC の発

症に十分に注意して用いる必要がある。

CQ06. 強皮症腎クリーゼ (SRC) の重症度や予後を決定する因子は何か？

推奨文：SRC の重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量 (eGFR) にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清シスタチン値から換算した糸球体濾過量をも用い。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説：

診断時の腎機能により治療反応性が異なる。今までの報告では、血清クレアチニンが 3.0 mg/dl を超えていない、心不全徴候がない、治療開始後 3 日以内に正常血圧にもどす、という項目を満たした症例では、予後が良い (24, 25)。血清クレアチニン値、心不全徴候、血圧の正常化にかかる時間は、腎機能の予後に関わ。

重症度分類としては、糸球体濾過量 (eGFR, mL/分/1.73 m²) *をも用い。

| | |
|-----------------|-----------|
| 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 × Cys-C - 1.019 × 0.996 年齢(歳)) - 8

女性：(104 × Cys-C - 1.019 × 0.996 年齢(歳)) × 0.929 - 8

Cys-C: 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

CQ07. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬阻害薬は有用か？

推奨文：ACE 阻害薬は SRC 治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説：

前向き二重盲検試験ではないが、これまで複数の前向きおよび後ろ向き試験で、ACE 阻害薬

が SRC 患者の降圧、腎機能改善や保護、生命予後改善に関与することが示されている^{24, 29-31}。即効性のカプトプリルが一般的に使用される。SRC と診断後、速やかにカプトプリルを少量(6.25~12.5mg)より開始し 4~8 時間おきに増量し、24 時間で収縮期血圧を 20 mmHg、拡張期血圧は 10 mmHg ずつ低下させ、72 時間以内には、収縮期血圧を 140 mmHg 以下にするように慎重にコントロールする。エナラプリルも同様に有効である³²。

CQ08. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は有用か？

推奨文: ARB は、SRC の第一選択薬としては使用しないことを提案する。

推奨度 3 エビデンスレベル A

解説:

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬と同様にアンジオテンシン II の作用を抑制することにより血圧を下げ、高血圧症の治療薬として汎用されている。作用機序より SRC に対して効果が期待されるが、SRC に対する有効性は立証されていない。SRC 患者の高血圧および腎症に対する治療効果が不十分であった^{33, 34}。また、SRC のため腎移植を受けた患者で、慢性咳嗽のためカプトプリルを ARB に切り替えた後に、SRC を再発した症例が報告されている³⁵。一方、ACE 阻害薬のみで血圧正常化に不十分であれば、ACE 阻害薬に ARB を併用することが有効であったとも報告されている³³。併用により、高カリウム血症、血管浮腫、腎障害などの副作用が出現する可能性があるので注意する。

CQ09. アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬に治療抵抗性を示す SRC に対して有用な治療薬は何か？

推奨文: ACE 阻害薬単独で降圧効果がえられない場合は、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の併用を提案する。血栓性微小血管障害症 (TMA) を合併する場合には、血漿交換療法あるいはエクリズマブの治療を行うことを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説:

ACE 阻害薬が第一選択薬であるが、治療効果が得られない時や副作用の生じる場合には、次

の治療薬を選択する必要がある。収縮期血圧が 140 mmHg 以下となるように十分な降圧が必要であるが、ACE 阻害薬のみで治療達成できない場合は、まずカルシウム拮抗薬の併用を考える。さらに、レニン-アンジオテンシン系を抑制する目的でアンジオテンシン受容体阻害薬を併用することも考慮する。それでも降圧効果に乏しい時には、 α -阻害薬の併用も有効である^{36, 37, 38}。症例報告では、エンドセリン受容体拮抗薬や直接レニン阻害薬の有効性が報告されている³⁹。

SRC では、血栓性微小血管障害症 (TMA) の合併が進行する場合がある。この場合には、ACE 阻害薬での降圧に加え、血漿交換の併用^{40, 41}か、C5 に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブが有用であると報告されている。近年、コホート研究にて 11 例の SRC に伴う TMA にエクリズマブ治療を行い、1 年後の生存率は 52%であった⁴²。

CQ10. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して血液透析は有用か？

推奨文: SRC には急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があり、そのような症例では血液透析での治療を推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説:

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を用いて治療を開始しても 30-60%の症例が血液透析の導入に至っていた^{12, 29, 33}。それらの報告のうち、Steen らは ACE 阻害薬で治療をしていた SRC 患者 145 名を 5 年から 10 年間にわたり後方視的に解析した³³。34 名で血液透析が一時的(2~18 か月)に行われ、4 名は恒久的な血液透析治療になった。かなりの割合の患者が透析を離脱できるまでに腎機能を回復しているため、急速に腎機能が悪化して腎機能不全に至った場合には血液透析が推奨される。SRC のため腎移植を受けた患者で、慢性咳嗽のためカプトプリルを ARB に切り替えた後に、SRC を再発した症例が報告されているので³⁵、基本的には血液透析導入後も ACE 阻害薬を継続するが AN69 膜を血液透析に用いない。AN69 膜は ACE 阻害薬内服時にアナフィラキシー様症状を呈することが報告されているため禁忌とされているためである。このため、ACE 阻害

薬の継続使用が可能な透析膜を検討することが大切である。欧州腎臓学会議/欧州透析移植学会議による 2002 年から 2013 年までの末期腎不全患者レジストリー研究では、90 日を超える腎代替療法(血液透析が 85%で腹膜透析を 15%含む)開始後の 5 年生存率は 38.9% (CI, 32.9-45.8%)で、糖尿病 46.0% (CI, 43.9-48.0%)や他の腎疾患 63.6 (CI, 32.0-45.8%)と比べて不良である⁴³。

CQ11. 強皮症腎クリーゼ(SRC)に対して腎移植療法は有用か?

推奨文: SRC による透析治療中の患者に対して、腎移植療法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説:

腎以外の多臓器病変の重症度でより適応は限られることになるが、維持血液透析となった患者では腎移植療法は選択肢の一つである。腎移植が有用だった SRC 症例は報告されている⁴⁴。SSc での腎移植の成績は、移植後の免疫抑制治療が工夫されてきたことにより 1987 年から 2004 年まで検討した United Network for Organ Sharing (UNOS)の報告⁴⁵から徐々に良くなってきた。欧州腎臓学会議/欧州透析移植学会議による 2002 年から 2013 年までの末期腎不全患者レジストリー研究では、SSc 患者 342 名が登録された⁴³。そのうち、57 名が腎代替療法後に腎移植療法を受けた。血液透析治療開始から腎移植までの期間の中央値は 2.9 年(IQR, 1.6-4.7 年)で、糖尿病 1.6 年(IQR, 0.8-2.9 年)や他の腎疾患 1.6 年(IQR, 0.5-3.6 年)と比べて有意に長いことが報告されている。腎移植後の 5 年生存率は 88.2% (95% CI, 75.3-94.8%)、移植腎の 5 年生着率は 72.4% (95%CI, 55.0-84.0%)で、これらは糖尿病や他の腎疾患による場合と同じだった。UNOS の報告では、腎移植待機リスト登録後の血液透析患者の 3 年生存率は 54.6%、腎移植を受けた患者の移植後の生命予後は 79.5%であった⁴⁵。また 60 件の移植腎廃絶のうち 3 件で SRC 再発を原因に挙げていたが、その腎障害が SRC であるのか、もしくは免疫抑制薬や移植に起因する血管傷害なのかは不明であった。移植後の免疫抑制療法の維持には、カルシニューリン阻害薬や高用量ステロイドを避け

ることが望まれる。

<文献>

1. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66: 754-763. 2007/01/20. DOI: 10.1136/ard.2006.062901.
2. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Modern rheumatology* 2012; 22: 272-279. 2011/08/30. DOI: 10.1007/s10165-011-0515-7.
3. Bose N, Chiesa-Vottero A and Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2015; 44: 687-694. 2015/01/24. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.001.
4. Batal I, Domsic RT, Medsger TA, et al. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *International journal of rheumatology* 2010; 2010: 543704-543704. 2010/07/28. DOI: 10.1155/2010/543704.
5. Endo H, Hosono T and Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 1994; 21: 864-870. 1994/05/01.
6. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies -- related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 1997; 36: 508-513. 1997/07/01. DOI: 10.2169/internalmedicine.36.508.
7. Kant S, Shah AA, Hummers LK, et al. ANCA-associated vasculitis in scleroderma: A renal perspective. *Clinical nephrology* 2018; 90: 413-418. 2018/08/15. DOI: 10.5414/CN109445.
8. Derk CT and Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient

- with systemic sclerosis: report and review of the literature. *The Journal of rheumatology* 2003; 30: 1616-1620. 2003/07/15.
9. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *British journal of rheumatology* 1994; 33: 90-92. 1994/01/01. DOI: 10.1093/rheumatology/33.1.90.
 10. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *The Journal of rheumatology* 2020; 47: 241-248. 2019/04/03. DOI: 10.3899/jrheum.180582.
 11. Steen VD and Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis and rheumatism* 1998; 41: 1613-1619. 1998/09/29. DOI: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O.
 12. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67: 110-116. 2007/06/15. DOI: 10.1136/ard.2006.066985.
 13. Takada D, Hoshino J, Kikuchi K, et al. Anti-RNA polymerase III antibody-associated scleroderma renal crisis in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis: A case report. *Modern rheumatology* 2018; 28: 369-372. 2016/03/05. DOI: 10.3109/14397595.2015.1112873.
 14. Steen VD, Medsger TA, Jr., Osial TA, Jr., et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine* 1984; 76: 779-786. 1984/05/01. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90986-0.
 15. Steen VD and Medsger TA, Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1997; 40: 1146-1151. 1997/06/01. DOI: 10.1002/1529-0131(199706)40:6<1146::Aid-art19>3.0.Co;2-9.
 16. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63: 530-534. 2011/02/01. DOI: 10.1002/art.30111.
 17. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis. *Clinical rheumatology* 2012; 31: 835-839. 2012/02/03. DOI: 10.1007/s10067-012-1949-9.
 18. Maddison P. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology* 2002; 41: 965-971. DOI: 10.1093/rheumatology/41.9.965.
 19. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56: 3837-3846. 2007/10/31. DOI: 10.1002/art.22965.
 20. Butikofer L, Varisco PA, Distler O, et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis. *Arthritis research & therapy* 2020; 22: 59. 2020/03/27. DOI: 10.1186/s13075-020-2141-2.
 21. Pestana-Fernandez M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, et al. The incidence rate of pulmonary arterial hypertension and scleroderma renal crisis in systemic sclerosis patients with digital ulcers on endothelin antagonist receptors (ERAs) and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i). *Rheumatology (Oxford, England)* 2021; 60: 872-880. 2020/08/28. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa401.
 22. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal

- crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis and rheumatism* 2002; 46: 2983-2989. 2002/11/13. DOI: 10.1002/art.10589.
23. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1989; 32: 1128-1134. 1989/09/01. DOI: 10.1002/anr.1780320911.
 24. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2007; 100: 485-494. 2007/07/03. DOI: 10.1093/qjmed/hcm052.
 25. Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51: 460-467. 2011/11/17. DOI: 10.1093/rheumatology/ker271.
 26. Konma J, Kotani T, Shoda T, et al. Efficacy and safety of combination therapy with prednisolone and oral tacrolimus for progressive interstitial pneumonia with systemic sclerosis: A retrospective study. *Modern rheumatology* 2018; 28: 1009-1015. 2018/02/15. DOI: 10.1080/14397595.2018.1441658.
 27. Kiboshi T, Kotani T, Konma J, et al. Comparison of therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and tacrolimus or azathioprine on progressive interstitial pneumonia with systemic sclerosis. *Modern rheumatology* 2021: 1-7. 2021/04/27. DOI: 10.1080/14397595.2021.1918864.
 28. Nunokawa T, Akazawa M, Yokogawa N, et al. Late-onset scleroderma renal crisis induced by tacrolimus and prednisolone: a case report. *Am J Ther* 2014; 21: e130-133. 2012/07/28. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182583ba1.
 29. Steen VD and Medsger TA, Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Annals of internal medicine* 2000; 133: 600-603. 2000/10/18. DOI: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00010.
 30. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Annals of internal medicine* 1990; 113: 352-357. 1990/09/01. DOI: 10.7326/0003-4819-113-5-352.
 31. Beckett VL, Donadio JV, Jr., Brennan LA, Jr., et al. Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: a prospective study. *Mayo Clinic proceedings* 1985; 60: 763-771. 1985/11/01. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60418-2.
 32. Smith CD, Smith RD and Korn JH. Hypertensive crisis in systemic sclerosis: treatment with the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK, 421 (Enalapril) in captopril-intolerant patients. *Arthritis and rheumatism* 1984; 27: 826-828. 1984/07/01. DOI: 10.1002/art.1780270716.
 33. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2003; 29: 315-333. 2003/07/05. DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00016-4.
 34. Caskey FJ, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet (London, England)* 1997; 349: 620. 1997/03/01. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)61568-1.
 35. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005; 45: 930-934. 2005/04/30. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.01.007.
 36. Walker KM, Pope J, participating members of the Scleroderma Clinical Trials C, et al. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Seminars in arthritis and*

rheumatism 2012; 42: 42-55. 2012/04/03. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.003.

37. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76: 1327-1339. 2016/12/13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
38. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE, et al. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2018; 70: 1820-1828. 2018/05/22. DOI: 10.1002/art.40560.
39. Dhaun N, MacIntyre IM, Bellamy CO, et al. Endothelin receptor antagonism and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009; 54: 726-731. 2009/04/21. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.02.015.
40. Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmunity reviews* 2018; 17: 882-889. 2018/07/15. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.012.
41. Chrabaszc M, Malyszko J, Sikora M, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45: 532-548. 2020/06/11. DOI: 10.1159/000507886.
42. Gouin A, Ribes D, Colombat M, et al. Role of C5 inhibition in Idiopathic Inflammatory Myopathies and Scleroderma Renal Crisis-Induced Thrombotic Microangiopathies. *Kidney international reports* 2021; 6: 1015-1021. 2021/04/30. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.021.
43. Hruskova Z, Pippias M, Stel VS, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Systemic Sclerosis (Scleroderma) Requiring Renal Replacement Therapy in Europe: Results From the ERA-EDTA Registry. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National*

Kidney Foundation 2019; 73: 184-193. 2018/08/21. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.05.016.

44. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005; 5: 2565-2569. 2005/09/16. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01035.x.
45. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004; 4: 2027-2031. 2004/12/04. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00605.x.

D. 考察

診療ガイドラインの改訂にあたり、この5年間での新たなエビデンスを systematic review により検索をかけているが、強皮症腎病変に関しての新たな展開は見られなかった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬に変わる新規の治療法の確立が待たれる。今後は、この推奨文に対しての研究班員での検討が行われてさらなる診療ガイドラインの改良をおこなっていく。

E. 結論

診療ガイドライン改訂を予定通り行なっており、現状では、CQ の推奨文を完成させている。今後は、多くの専門家の review を行い、改訂を進める。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takagi K, Kawamoto M, Higuchi T, Tochimoto A, Hirose H, Harigai M, Kawaguchi Y. Characteristics of Japanese patients with systemic sclerosis complicated with calcinosis.

Int J Rheum Dis 24:803-808, 2021

2. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, Anraku M, Enomoto N, Fujii T, Fujisawa T, Gono T, Harigai M, Ichiyasu H, Inoue Y, Johkoh T, Kameda H, Kataoka K, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Kitamura H, Kitamura N, Koga T, Kurasawa K, Nakamura Y, Nakashima R, Nishioka Y, Nishiyama O, Okamoto M, Sakai F, Sakamoto S, Sato S, Shimizu T, Takayanagi N, Takei R, Takemura T, Takeuchi T, Toyoda Y, Yamada H, Yamakawa H, Yamano Y, Yamasaki Y, Kuwana M; joint committee of Japanese Respiratory Society and Japan College of Rheumatology. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. **Respir Investig** 59:709-740, 2021
3. Okamoto Y, Katsumata Y, Baba S, Kawaguchi Y, Harigai M. Validation of the Japanese version of the lupus damage index questionnaire in a large observational cohort: a two-year prospective study. **Mod Rheumatol** 31:834-842, 2021
4. Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K. Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicenter prospective cohort in Japan. **Mod Rheumatol** 31:386-393, 2021
5. Gono T, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Ikeda K, Kirino Y, Sugiyama Y, Tanino Y, Nunokawa T, Kaneko Y, Sato S, Asakawa K, Ukichi T, Kaieda S, Naniwa T, Okano Y, Kuwana M. Risk prediction modeling based on a combination of initial serum biomarkers in myositis-associated interstitial lung disease. **Arthritis Rheumatol** 73:677-686, 2021
6. Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H. Clinical course of Japanese patients with early

systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. **Mod Rheumatol** 31:162-170, 2021

7. Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng RX, Otomo N, Laurynenka V, Kwon YC, Sheng Y, Sugano N, Hwang MY, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung WT, Huang H, Takahashi D, Lee SS, Wang M, Karino K, Shim SC, Zheng X, Miyamura T, Kang YM, Ye D, Nakamura J, Suh CH, Tang Y, Motomura G, Park YB, Ding H, Kuroda T, Choe JY, Li C, Nihiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn GY, Fei W, Takeuchi T, Shin JM, Li K, Kawaguchi Y, Lee YK, Wang Y, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y, Kottyan LC, Weirauch MT, Parameswaran S, Eswar S, Salim H, Chen X, Yamamoto K, Harley JB, Ohmura K, Kim TH, Yang S, Yamamoto T, Kim BJ, Shen N, Ikegawa S, Lee HS, Zhang X, Terao C, Cui Y, Bae SC. Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 80:632-640, 2021

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

全身性強皮症のレイノー現象に対する温熱刺激の 部位別効果・安全性を調査する臨床研究

研究分担者 熊ノ郷 淳 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器免疫内科学講座 教授
研究協力者 嶋 良仁 大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座 特任教授

研究要旨

レイノー現象は全身性強皮症(SSc)に高頻度に発生する血行障害であり満足できる治療法がない。SSc 患者が日常的に行い得る対策として加温がある。しかしながら加温の効果を示す実データはなく、また手指を加温していると日常生活動作が損なわれる。そこで手指以外の部位を加温してレイノー現象が緩和されるか、また加温時に毛細血管の代謝因子はどう影響を受けるかを検討した。単施設での非盲検前向き前後比較研究を立案実施した結果、頸部や肘関節上腕側を使い捨てカイロで加温するとレイノー現象を緩和出来ると観られた。また頸部や肘、手関節部の加温の結果、指尖部で毛細血管伸展因子である angiopoietin-1 が増加することが判明した。軽微な熱傷の発生があったが、後頸部は被験者自身で確認することが出来ず、安全性に問題点があると考えられ、肘の加温が有用と考えられた。

A. 研究目的

レイノー現象(RP)は、全身性硬化症(SSc)の患者、特に指で頻繁に発生する¹⁾。手指疼痛が発生し、時には手指潰瘍に至る。キャピラスコピーによる観察では、末梢毛細血管の密度が疾患の進行とともに減少することが判明しており²⁾、血管新生関連因子、特にアンジオポエチン(Angpt)-1の低下が報告されている³⁾。寒冷刺激はRPの引き金であるため、指を加熱することはRP症状を解放するのに合理的と思われる。しかし、この方法は日常生活動作に差し障る。手指以外を温めても効果あるのかは情報がなく、そもそも温めることがRPに有効であるとのデータも存在しない。そこで、SSc患者の指以外のさまざまな部分を加熱し、RPへの影響と指の毛細血管の構造に関連する因子の変動を調査した。

B. 研究方法

<被験者>

この研究の被験者選択基準には、(a)大阪大学病院に通院している、(b)20歳以上80歳未満、(c)1980年 American College of Rheumatology のSSc診断基準を満たす(d)研究に関する書面および口頭の説明に対する書面による同意を得た対象を被験者とした。発熱、感染症、糖尿病、末梢神経障害など、他の慢性疾患の患者は除外しました。加熱部位に皮膚障害のある場合も除外した。

<介入刺激>

90mm×70mmの使い捨てカイロ(以下カイロ、小林製薬株式会社、大阪市)を頸部用、肘関節用、手関節用

に製作された専用ホルダーに挿入し、後頸部左右(頸)、両側肘関節背側面上腕側(肘)、両側手関節背側面(手首)に装着して1週間ずつ3ヶ所をランダム順に加温した。各加温期間の前には1週間ずつの前加温期間を設けた。参加者の安全のため、カイロの使用時間は被験者の自由裁量とし、夜間の使用は禁止した。参加者は、主要エンドポイントとして前観察期間を含む全行程で100mmの視覚的アナログ尺度(VAS)を用いたRP重症度を連日記録した。副次的評価項目として、介入内容の煩わしさ評価目的として日常業務が妨げられた程度も100mmVASで評価されました。

<採血と血管新生関連因子アッセイ>

採血と血清保存の許可を得た被験者については、訪問毎に肘静脈と指尖部から採血を実施した。指尖部血液は血糖測定用ランセットで指先を穿刺し、ピペットで20 μ lの血液を吸引し、180 μ lのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で希釈した後、1200rpmで5分間遠心分離して検体とした。

肘静脈血と指尖部血を用い、血管新生関連因子(血管内皮増殖因子[VEGF]、Angpt-1、Angpt-2、およびエンドスタチン)をBioPlex法(Bio-Rad Laboratories、Hercules、CA、USA)もしくは酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)法(Quantikine®ELISA Human Angiopoietin-1 Immunoassay、R&D、Mineapolis、MN、USA)を使用して計測した。

(倫理面への配慮)

この介入研究は、大阪大学医学部附属病院の倫理委員会によって承認され(#18218、18219)、研究計画は大学病院医療情報ネットワーク(UMIN 000035332、

000035333) で公開され、ヘルシンキ宣言の原則に従って実施された。

C. 研究結果

<RP 重症度の VAS 値>

16 名の SSc 患者が登録され、14 名の被験者がすべてのプロセスを終了した。被験者が記録した日記によると、1 日あたりのカイロの平均使用時間は頸で 9.0 時間、肘で 9.6 時間、手首で 9.4 時間であった。それぞれの部位における前観察期間中の VAS 値と加温期間中の VAS 値の変化は図 1 に示す。頸および肘の加温期間の平均 VAS 値はそれぞれの前観察期間の平均 VAS と比較して有意に低下した (Welch *t*-test を用いた検定で頸の場合は $P=0.018$ 、肘では $P=0.044$ であった)。一方、手首期間は低下が観察されなかった。

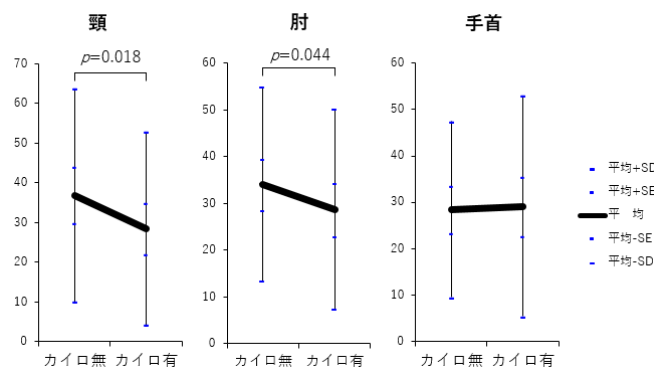


図 1 レイノー現象への VAS 評価の変動

<各部位加温時の煩わしさの VAS 値>

各部位加温時の煩わしさの平均 (SE) VAS 値は、頸 34.2 (7.6)、肘 19.3 (5.0)、および手首 14.4 (5.4) であった。煩わしさの程度は頸で高くなる傾向が観察されたが、strict Holm 補正の結果、いずれの領域でも有意差は検出されなかった (Welch *t*-test を用い、頸と肘との検定では P 値は 0.067、頸と手首の場合は 0.045、肘と手首の場合は 0.458 であった)。

<血管新生関連因子の定量的評価>

ベースラインの肘静脈血液サンプル中の平均 (SE) Angpt-1 濃度は、40.2 (3.9) ng/ml であった。頸部、肘、手首の加熱期間終了翌朝、Angpt-1 濃度はそれぞれ 42.3 (5.7)、43.3 (3.6)、42.6 (4.4) ng/ml に達したが、統計的有意性はなかった (頸の P 値 0.771、肘の場合は 0.566、手首の場合は 0.695)。一方、指尖部血液サンプルにおける Angpt-1 値の平均は頸加温期間終了翌朝で平均 (SE) 5.6 (0.8) ng/ml、肘加温期間後で 6.3 (0.9) ng/ml、手首加温期間後 8.5 (0.9) ng/ml であった。これらの値は、ベースライン 3.2 (0.4) ng/ml よりいずれも有意に高値であった (図 2)。

肘正中静脈採血サンプルでは VEGF または Angpt-2 の平均レベルは、加熱期間による変動を示さなかつ

た。指先から採取したサンプルでは遠心操作のため VEGF が測定できず、Angpt-2 は検出できなかった。ベースラインで肘静脈から収集されたエンドスタチンの平均 (SE) レベルは 52.5 (4.9) ng/ml であったが、首、肘、手首の加熱期間の翌日のレベルは 49.6 (3.9)、48.1 (3.6)、および 49.0 (3.4) ng/ml、それぞれ (Welch *t*-test を用い頸加温後とベースラインとは $P=0.651$ 、肘の場合は $P=0.483$ 、手首の場合は $P=0.571$ であった)。一方、頸、肘、手首を加熱した翌日の指先血液サンプルの平均エンドスタチンレベルは、それぞれ 24.7 (2.0)、23.7 (2.0)、25.6 (1.7) ng/ml であった。手首の加熱期間中、エンドスタチンレベルはベースラインと比較して有意に高かった [18.9 (1.7) ng/ml] (Welch *t*-test を用い頸の場合は $P=0.040$ 、肘は 0.081、手首は 0.011 であった)。

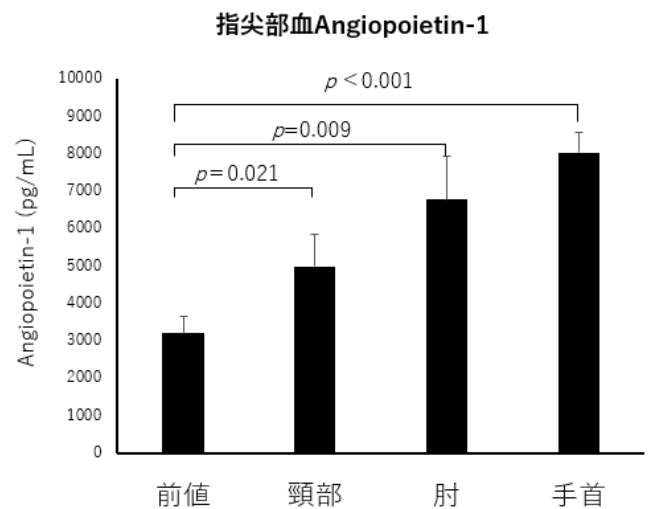


図 2 指尖部血液中の angiopoietin-1 の変動

D. 考察

RP は冷氣および/または感情的ストレスによる刺激後の二相性または三相性の皮膚の色の変化を特徴とする末梢血管障害であり、SSc の患者の大多数に現れ、指の痛みや麻痺を引き起こす。血管拡張剤の経口または経静脈投与に基づく RP の治療選択肢は多くの副作用を生じ、満足いく効果を上げることが出来ない。たとえば、Smith らのニフェジピンを用いた検討では、被験者の 29% で顔面紅潮が発生し、24% で頭痛が発生した⁴⁾。Rodeheffer らの報告では、ニフェジピン期間中に被験者の 80% で頭痛が発生した⁵⁾。Wigley らのイロprost 経口服用による検討では 67.3% の症例で頭痛、31.4% の症例で顔面紅潮が発生したと報告している⁶⁾。これらの薬剤は血行分布に従って分配されるため、潜在的に血流の乏しい患部には行きわたらず、標的部位の外側で不必要な血管拡張をもたらすと考えられる。したがって、血流を介さずに局所的に作用できる RP 対策が必要である。その点、熱刺激は局所的な末梢血管に影響を与えうる物理的的刺激であり、RP を

軽快させる優れた候補と考えられる。

ただし、この刺激は被験者の体温感覚が損なわれていない限り盲検化することは不可能である。このため、今回は介入前と介入中の非盲検単群比較研究として実施した。何かを身に着けているという自覚が被験者の RP の VAS 値を動かした可能性を排除することはできない。

各加温部位における平均カイロ使用時間と VAS の改善の程度には関連が観られず、身体上の加温部位によって手指血行の影響に差がでた機序が不明である。

血液サンプルを用いた検討において、VEGF、Angpt-1、Angpt-2、およびエンドスタチンのレベルを分析した。VEGF はもともと血管透過性因子として発見され⁷⁾、血管内皮細胞の成長因子である⁸⁾。Angpt-1 は内皮細胞に発現する Tie2 受容体を刺激する血管新生因子として発見され⁹⁾、Angpt-2 はそのアンタゴニストである¹⁰⁾。エンドスタチンは血管新生の阻害物質である¹¹⁾。Michalska-Jakubus らは SSc 患者では Angpt-1 の血清レベルが低い³⁾が VEGF には差が無いと報告している³⁾。今回の検討では Angpt-1 の熱刺激による増加が観察されたが、このメカニズムはまだ不明である。可能性として第一に血管構成細胞が熱ストレスにさらされたときに Angpt-1 を産生できることである。Li らは 41°C で加熱した後の骨芽細胞を含む内皮細胞の培養上清において Angpt-1 レベルの上昇を示した¹²⁾。第二の可能性は、一過性受容体電位 (TRP) チャネルの活性を介した経路である。温度感知神経終末は、さまざまな温度や化学物質に反応する TRP チャネルを含む自由神経終末として真皮乳頭層にある¹³⁾。TRPV1 の刺激は VEGF を増加させ¹⁴⁾、TRPC5 の刺激は Angpt-1 を増加させることが報告されている¹⁵⁾。今回の研究では TRP チャネルの活性を評価していないが、熱刺激が TRP チャネルを介した血管新生因子に影響を及ぼしているかもしれない。エンドスタチンの増加も観察されたが、Angpt-1/エンドスタチン比は加熱後に増加し、加熱の効果が Angpt-1 の変動に大きく反映されていることを示唆している。肘正中静脈採血検体では変化がなかったことから Angpt-1 の増加は全身の変化ではなく、指先での局所的な反応であると予想される。したがって、指尖部での採血は、RP の血管新生因子を理解するために重要であり、この方法は RP の調査に適していると考えられる。

E. 結論

頸や肘への熱刺激が RP を軽減し、また血管新生因子 Angpt-1 がアップレギュレーションされることを報告した。

F. 健康危険情報

軽度の熱傷のイベントが 5 件あった。3 件は頸の加

温後にし、2 件は肘の加温後に発生した。また発汗増加によるとおもわれる湿疹が頸加温後に 1 件見られた。すべて治癒した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shima Y, Watanabe A, Inoue N, Maruyama T, Kunitomo E, Hamano K, Kawanishi T, Takasugi M, Kumanogoh A. Proximal heat stress up-regulates angiopoietin-1 in fingers and reduces the severity of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: a single-centre pilot study. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 351-7.

2. 学会発表

嶋 良仁、渡邊あかね、井上暢人、丸山哲也、國友栄治、熊ノ郷淳「全身性強皮症のレイノー現象に対する使い捨てカイロの部位別使用感・安全性を調査する臨床研究」第 64 回日本リウマチ学会学術集会
嶋 良仁、渡邊あかね、井上暢人、丸山哲也、國友栄治、熊ノ郷淳「上肢血行障害に対する使い捨てカイロの部位別使用感・安全性を調査する臨床研究 (第二報)」第 65 回日本リウマチ学会学術集会

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

参考文献

- Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Capentier P, et al. Nailfold videocapillaroscopic features and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: a multicenter, prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2527-39.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27:155-60.
- Michalska-Jakubus M, Cutolo M, Smith V, Krasowska D. Imbalanced serum levels of Ang1, Ang2 and VEGF in systemic sclerosis: Integrated effects on microvascular reactivity. *Microvasc Res.* 2019;125:103881.

4. Smith CD, McKendry RJ. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 1982;2:1299–301.
5. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 1983;308:880–3.
6. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger Jr TA, Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998;41:670–7.
7. Sobel AT, Branellec AI, Blanc CJ, Lagrue GA. Physicochemical characterization of a vascular permeability factor produced by conA-stimulated human lymphocytes. *J Immunol*. 1977;119:1230–4.
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:581–611.
9. Devis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*. 1996;87:1161–9.
10. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 1997;277:55–60.
11. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997;88:277–85.
12. Li M, Fuchs S, Böse T, Schmidt H, Hofmann A, Tonak M, et al. Mild heat stress enhances angiogenesis in a co-culture system consisting of primary human osteoblasts and outgrowth endothelial cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 2014;20:328–39.
13. Ferrer-Montiel A, Fernández-Carvajal A, Planells-Cases R, Fernández-Ballester G, González-Ros JM, Messeguer A, et al. Advances in modulating thermosensory TRP channels. *Expert Opin Ther Pat*. 2012;22:999–1017.
14. Garreis F, Schröder A, Reinach PS, Zoll S, Khajavi N, Dhandapani P, et al. Upregulation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel activity and Ca²⁺ influx dysfunction in human pterygial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:2564–77.
15. Zhu Y, Gao M, Zhou T, Xie M, Mao A, Feng L, et al. The TRPC5 channel regulates angiogenesis and promotes recovery from ischemic injury in mice. *J Biol Chem*. 2019;294:28–37.

全身性強皮症における早期治療介入の意義に関する研究

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 教授

研究協力者 四茂野恵奈 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 大学院生

研究要旨

単施設後ろ向きコホートをを用いて、びまん皮膚硬化型全身性強皮症 (dcSSc) および全身性強皮症 (SSc) による間質性肺疾患 (ILD) を対象とし、早期治療介入が予後に及ぼす影響を検討した。治療導入時の罹患期間が 18 カ月を基準として early intervention 群と delayed intervention 群に分類し、アウトカムを臨床的悪化イベントの発生とした。early intervention 群 24 名と delayed intervention 群 20 名では、臨床的悪化のない患者の累積率は early intervention 群で有意に高かった。SSc 患者にも治療の“window of opportunity”が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) に対する疾患修飾療法は、臓器障害の安定化と潜在的な改善効果をもたらし、疾患経過に良好な影響を与え、その結果として患者の QOL を改善させると共に死亡率を低下させる治療法である [Nagaraja V, et al. Arthritis Rheumatol 2020.]。シクロフォスファミド (CYC)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、トシリズマブ (TCZ) などの免疫抑制薬は、対照群と比較して努力性肺活量 (FVC) の年間減少率を低下させ、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)、QOL 指数や American College of Rheumatology Composite Response Index in Systemic Sclerosis (ACR-CRIS) に対して効果的な結果を示した [Tashkin DP, et al. N Engl J Med 2006. Tashkin DP, et al. Lancet Respir Med 2016. Khanna D, et al. Lancet Respir Med 2020.]。しかし、これらの治療薬が実際に疾患修飾効果を発揮し、長期的な転帰を改善するかどうかは不明である [Volkman ER, et al. Ann Rheum Dis 2019.]。

関節リウマチ (RA) では、疾患修飾療法がより成功する初期段階である“window of opportunity”が提唱されており [van Nies JA, et al. Ann Rheum Dis 2014.]、早期診断と抗リウマチ薬による治療導入が重要な治療戦略である [Aletaha D, et al. JAMA 2018.]。SSc では、皮膚硬化は早期に進行し [Wirz EG, et al. Ann Rheum Dis 2016. Maurer B, et al. Ann Rheum Dis 2015.]、European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) コホートの観察研究では、10 年の観察期間で生じた臓器病変の約半数が発生したのはレイノー現象の発症後 2 年以内であった [Jaeger VK, et al. PLoS One 2016.]。

SSc の病態生理は、初期の血流障害と炎症により進行性の線維化が生じ、その結果、正常な組織構造の歪

みと不可逆的な臓器障害を引き起こす [Lescoat A, et al. Clin Rev Allergy Immunol 2021. Cutolo M, et al. Expert Rev Clin Immunol 2019.]。不可逆的な線維化の症状が現れる前の SSc 早期の段階で治療介入を行えば、疾患の自然経過を修飾して機能障害を未然に防ぐ効果が高いという仮説を立て、単施設後ろ向きコホートをを用いて検証した。

B. 研究方法

1. 対象

2014年8月から2021年2月に当院に受診歴があり、以下を満たす症例を対象とした。

i) 2013年 ACR/EULAR SSc 分類基準を満たす dcSSc もしくは SSc-ILD [van den Hoogen F, et al. Arthritis Rheumatol 2013.]

ii) 疾患修飾療法として CYC, MMF, メトトレキサート (MTX) もしくは TCZ を使用し、レイノー現象以外の症状の出現から 6 年以内 [Spiera R, et al. Clin Exp Rheumatol 2021.]

iii) 治療開始後に 1 年以上の観察が可能

組み入れた症例は、過去の臨床試験における早期 dcSSc の定義や組み入れ基準に従い [Khanna D, et al. Arthritis Rheumatol 2020. Tashkin DP, et al. Lancet Respir Med 2016. Khanna D, et al. Ann Rheum Dis 2020.]、罹病期間が 18 か月以内で治療を開始した場合、Early intervention 群に、18 か月以降に治療を開始した場合、Delayed intervention 群に分類した。

2. 臨床評価項目

SSc データベースでは、病歴、身体所見、検査所見、臓器病変、治療内容を初診時から前向きに登録し、臓器病変や治療内容も定期的に記録されている。

SSc の活動性・重症度指標は、EUSTAR activity index[Valentini G, et al. Ann Rheum Dis 2017.]および Medsger's disease severity scale[Harel D, et al. J Rheumatol 2016.]を用いて評価した。

mRSS および FVC の変化に関するカテゴリー分類では、ベースラインから 52 週までの mRSS [Khanna D, et al. Arthritis Res Ther 2019. Khanna D, et al. Mod Rheumatol 2021.] および FVC [Khanna D, J Rheumatol 2015.] の変化は、既報の基準を用いて、悪化、安定、改善に分類した。

臨床的悪化は ACR-CRISS Step1 イベント [Khanna D, et al. Arthritis Rheumatol 2016]、revised ACR-CRISS Step 1 イベント [Khanna D, et al. Ann Rheum Dis 2020]、または 進行性線維化を伴う ILD (PF-ILD) の最初の発症と定義した [Khanna D, et al. Lancet Respir Med 2020.]。

3. 統計学的解析

連続変数は、平均値±標準偏差または中央値および四分位範囲で示した。パラメトリック変数とノンパラメトリック変数の比較には、それぞれ両側 t 検定または Mann-Whitney U 検定を使用した。二値変数に対して、Fisher の正確検定またはカイ二乗検定を使用した。連続変数のベースラインから 1 年後までの変化については、Paired t test を用いた。悪化、安定、改善の各カテゴリーに分類した患者の割合は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて治療群間で比較し、その結果を 95%信頼区間 (CI) およびオッズ比 (OR) で示した。臨床的悪化累積イベントフリー割合を Kaplan-Meier 生存解析を用いて評価、群間比較では Log-rank 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

SSc データベースに登録された 411 名のうち、適格性を満たした 46 名を対象とした。early intervention 群 25 名と delayed intervention 群 21 名のベースライン臨床特徴を比較すると、努力肺活量は early intervention 群で高かったが、他に差はなかった。

皮膚硬化と肺機能の 1 年間の変化では、early intervention 群で 1 年間に肺機能が安定する頻度が delayed intervention 群より低かった (オッズ比 0.087, 95%信頼区間 0.0079~0.51, $P=0.003$)。

EUSTAR activity index による活動性のある患者の割合は early intervention 群では 1 年間で 79%から

42%へと有意に減少したが ($P = 0.007$)、delayed intervention 群では 68%から 42%へと低下したが、統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.11$)。

Kaplan-Meier 法による解析では revised ACR-CRISS および PF-ILD で定義した臨床的悪化のない患者の累積率は early intervention 群で有意に高かった ($P = 0.03, 0.003, \log\text{-rank 検定}$)。

D. 考察

本研究では、dcSSc または SSc-ILD 患者において、最初の非レイノー現象以外の症状の発症後、18 カ月以内に開始した CYC、MMF、MTX、TCZ による疾患修飾療法は、18 カ月後に開始した同じ介入よりも、その後の臨床的悪化の防止に有益であることを示した。

18 カ月以内に疾患修飾療法を受けた患者では、1 年間で皮膚硬化や肺機能の改善・悪化が起こりやすく、18 カ月後に疾患修飾療法を受けた大多数の患者では不変であったことから、時間の経過とともに罹患部の可逆性が低下することが示唆された。また、early intervention 群では delayed intervention 群に比べ、疾患活動性指数の改善がより顕著であった。

最近の臨床試験の結果は、早期介入による治療効果の可能性を示唆しており [Khanna D, et al. Arthritis Rheumatol. 2020. Khanna D, et al. Ann Rheum Dis 2020.]、本研究結果から SSc にも疾患修飾療法が効きやすい治療上の "window of opportunity" が存在する可能性が示唆された。今後、より大きな集団での対照試験で検証されることが期待される。

E. 結論

SSc にも治療の "window of opportunity" が存在する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yomono K, Kuwana M. Rheumatology. doi: 10.1093/rheumatology/keab931. [Epub ahead of print] PMID: 34919668

2. 学会発表

Yomono K, Kuwana M. Early Intervention with Immunomodulators Leads to Better Outcomes in Patients with Systemic Sclerosis. The American College of Rheumatology Convergence 2021.11

Yomono K, Kuwana M. OUTCOMES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS UNDERGOING EARLY VERSUS DELAYED INTERVENTION WITH POTENTIAL DISEASE-MODIFYING THERAPIES. 7th Systemic Sclerosis World Congress. 2022.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

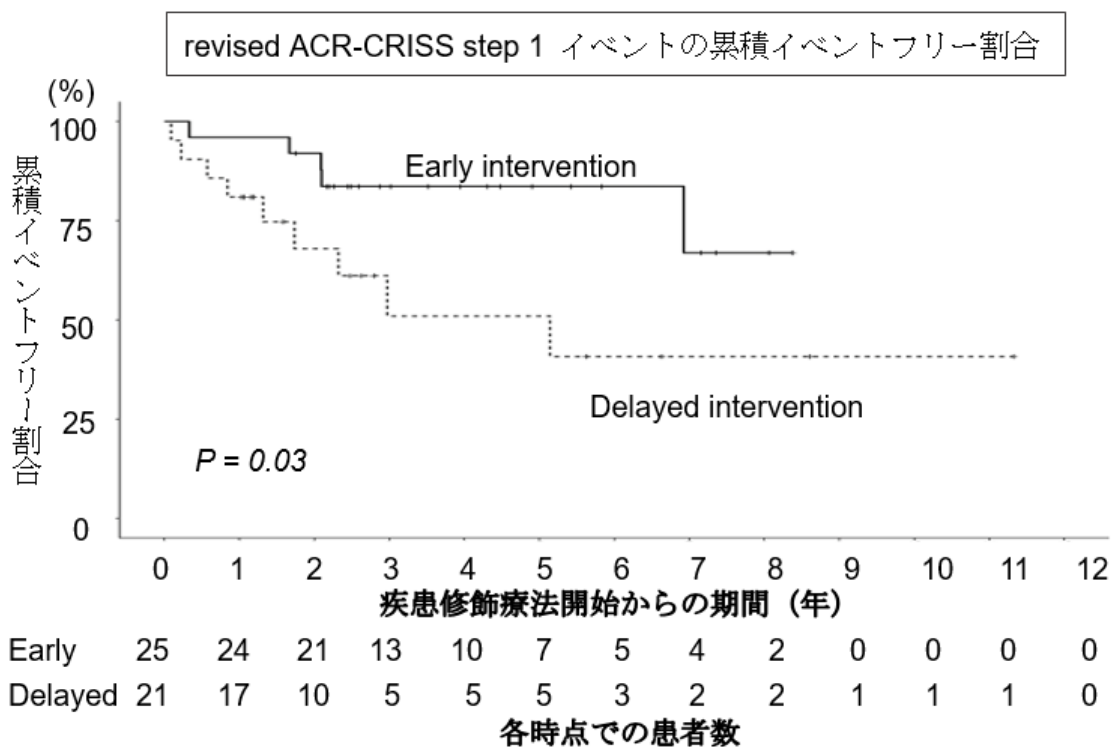
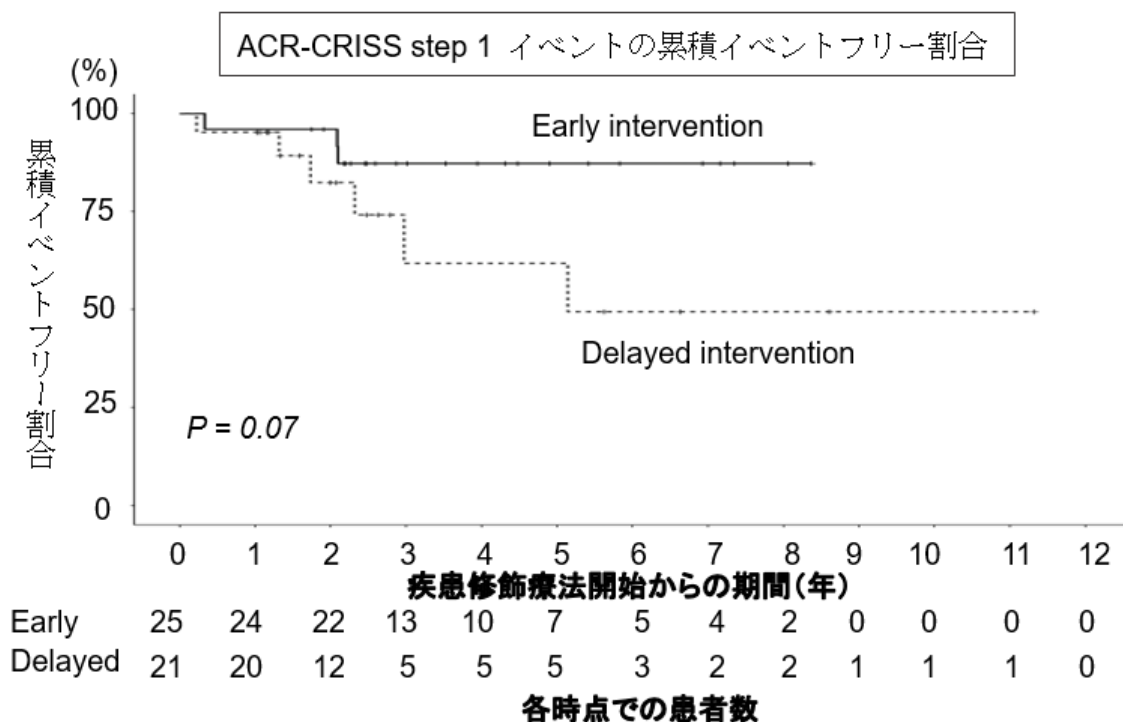
3. その他

なし

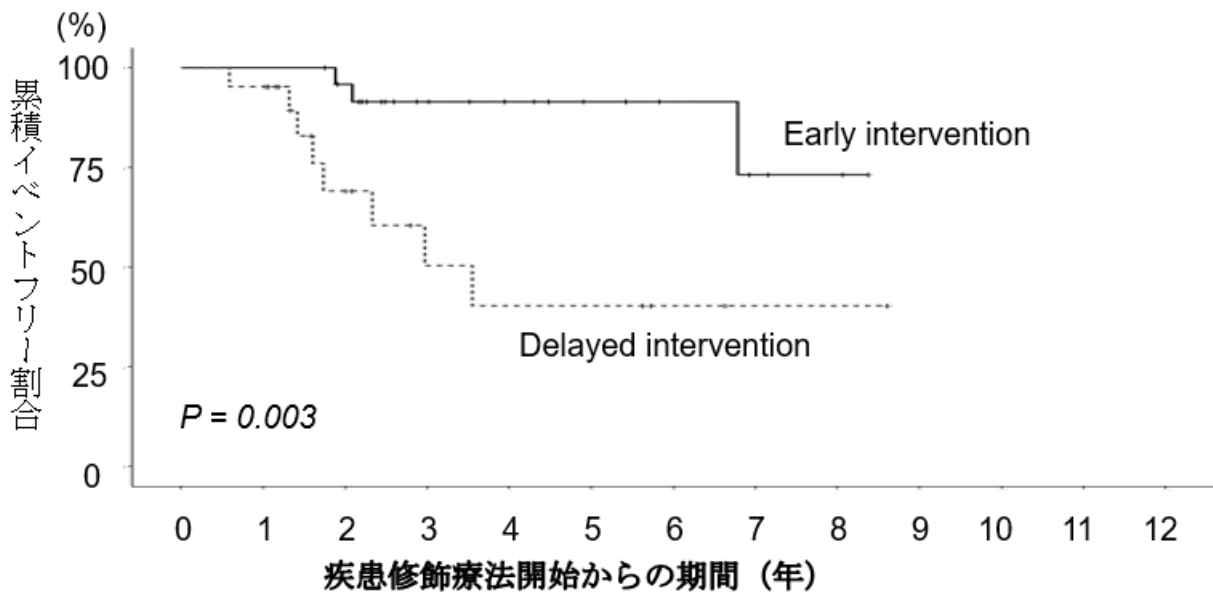
図の説明

図：臨床的悪化の各イベントに関する累積イベントフリー割合

(Kaplan-Meier 生存解析にて評価、群間比較は Log-rank 検定を用いた。)



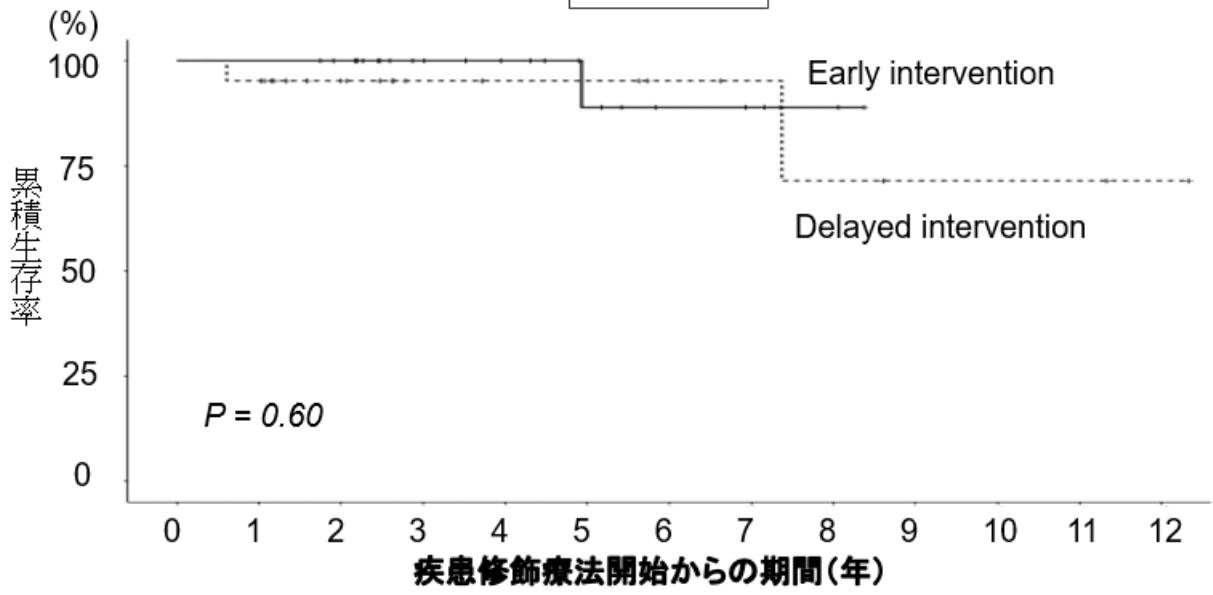
PF-ILDの累積イベントフリー割合



| | | | | | | | | | | | | | |
|---------|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Early | 25 | 25 | 22 | 13 | 10 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Delayed | 21 | 20 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

各時点での患者数

累積生存率



| | | | | | | | | | | | | | |
|---------|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Early | 25 | 25 | 23 | 15 | 12 | 8 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Delayed | 21 | 20 | 14 | 8 | 7 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |

各時点での患者数

全身性強皮症における消化管病変診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者 後藤大輔 筑波大学医学医療系内科 准教授
研究協力者 安岡秀剛 藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学 教授

研究要旨

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つであり、全身性強皮症の診療ガイドラインの改訂を目的に、消化管病変のCQとして24項目を討議の上、確定した。さらに、各CQに対して医学図書館協会により検索された文献を中心に推奨文と解説の作成を行い、また、消化管病変の診療アルゴリズムの改訂も行った。今後、さらに意見交換しながら全身性強皮症における消化管病変の診療ガイドライン改訂版の完成を目指す。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つである。前回、2017年に、治療の指針となる消化管病変の重症度分類、クリニカルクエスチョン (CQ)、診療アルゴリズムを作成し、全身性強皮症における消化管病変に関するCQに対して、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを完成させた。そこから3年経過し、希少疾患であるが故に相変わらずエビデンスは乏しいものの、新たな消化管病態に対する薬剤の追記を中心に、診療ガイドラインを改訂することを目的とした。

B. 研究方法

2017年に発表された全身性強皮症の消化管病変の診療ガイドライン改訂にあたり、前回のCQに関して、藤田医科大学リウマチ・膠原病内科の安岡秀剛先生とともに見直しを行い、新規薬剤に関するCQ追加や、より適切な文言への修正を行い、さらに本研究班のメンバー間でのWebディスカッションを行って、最終的なCQを確定させた。

また、各CQに対して、以前のガイドライン作成後に発表された文献も含めて、中立的な立場から医学図書館協会に検索を依頼し、その検索結果からの論文を基に推奨文と、その解説の作成を行った。

(倫理面への配慮)

今回は診療ガイドライン改訂のためのCQの作成が主たる研究であり、倫理面への配慮は特に必要ない。

C. 研究結果

各CQの推奨文 (推奨度) と解説は下記の通りで、新たな診療アルゴリズムは図1に示す。主としてCQ1.-12. は後藤大輔が、CQ13.-24. は安岡秀剛が中心となって作成した。

なお、これらの推奨文や解説は本研究班のメンバー間での議論前のものであり、今後、ここからブラッシュアップされることとなる。

CQ1. 胃食道逆流症の症状に対して生活習慣の改善は有用か？

推奨文：胃食道逆流症の症状に対して生活習慣の改善を行うことを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：普段の生活から少量を頻回に摂取する食事形態とし、脂肪分の多い食事やチョコレート等の甘味類、香辛料の入った料理、アルコール、喫煙を控えて、就寝前3時間は運動を避け、就寝の際は頭側を15センチ程度高くするなどの生活習慣の改善が重要である^{1,2,3}。

脂肪分の多い食事やチョコレートは下部食道括約筋圧を低下させ胃酸を含む胃内容物の逆流を生じうる^{4,5}ため避けること望ましく、脂肪や繊維成分の多い食餌は、胃での消化時間を延長させる⁶ため、低残渣食の摂取が勧められる。

また、抗コリン薬、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬などは、蠕動運動能の低下や、下部食道括約筋圧の低下をきたす可能性があり、併用薬にも注意が必要である⁷。

CQ2. 上部消化管蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か？

推奨文：逆流性食道炎、腹部膨満などの上部消化管蠕動運動低下の症状に対して胃腸機能調整薬にて治療を行うことを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説：SSc に対する根治的な疾患修飾薬が存在しないため、消化管病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、消化管症状に対する治療も対症療法が主体とならざるをえない。

ドパミン遮断薬であり、コリン作動性のメトクロプラミドは上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤として知られているが、血液脳関門を通過するため錐体外路症状に注意する必要がある⁶。報告としては、少数のびまん皮膚硬化型(dc-SSc)患者を早期(発症平均2-3年)と晚期(発症平均9-10年)に分けてメトクロプラミドの効果を比較したところ、下部食道括約筋圧の改善はどちらも認められたが、内圧の改善は早期 dc-SSc でのみ改善をみとめたとしている⁸。

一方、ドンペリドンは末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しない為に錐体外路症状などの神経症状の副作用が出現し難い利点がある。

また、セロトニン受容体作動薬のモサプリドも、やはりメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる⁹⁻¹¹。

上部消化管症状には異逆流症が関連していることも多く、プロトンポンプ阻害薬(PPI)がすでに使用される場合が多いが、消化管機能調整薬などとの併用が推奨されている。シサプリドとの併用が有用とする報告がいくつかある¹²⁻¹⁴が、シサプリドは重篤な不整脈の副作用のために発売中止となっている。ただ、これらの結果より、現在市販されている消化管運動機能改善薬との併用により上部消化管症状の改善効果が期待できる可能性がある。また、エリスロマイシンはマクロライド系の抗生物質であるが、モチリン作用があり、胃や小腸の蠕動運動改善作用が期待される¹⁵⁻¹⁹。さらに、オクトレオチド¹⁹⁻²¹でのSSc患者での上部消化管症状の改善に有効であったとする報告がある。

CQ3. 胃食道逆流症に対してプロトンポンプ阻害薬(PPI)、ボノプラザンは有用か？

推奨文：胃食道逆流症に対してPPI、ボノプラザンの治療を行うことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル B

解説：通常の胃食道逆流症にPPIが有用であるとする十分なエビデンス^{22,23}が存在することから、SScにおい

ても胃食道逆流症の治療に有用であることが推測される。

SSc に関しては、欧州リウマチ学会強皮症臨床試験および研究グループ(EUSTAR)からの世界中の専門家からの同意に基づく推奨として「SScによる胃食道逆流症の治療に対してはPPIを使用すべきであり、それにより食道潰瘍や狭窄を予防すべき」と提言^{24,25}されている。

SScに合併する胃食道逆流症にPPIが有用であるとする報告²⁶も出てきているが、少数での試験での無作為抽出の二重盲検試験での結果ではランソプラゾールの有効性に関しては半年程度では有効であったが、1年間の長期での評価では有意差がなかったとの報告²⁷もある。

内服方法としては、食前30~60分での内服とし、朝夕の二回に分けて内服することでより効果的とされている²⁸。

また、ドンペリドンやアルギン酸などと併用することも効果的であると報告されている^{29,30}。

オメプラゾールを使用した報告が主であるが、海外からの報告のため本邦での保険上の最大使用量である20mg/日の倍の40mg/日が使用されている。ただ全SSc患者では高用量のPPIでなければ十分に胃食道逆流における食道の胃酸暴露は制御できないとされ^{30,31}、十分なPPI使用を検討する必要がある。ただし、その場合、石灰化のリスクが上がる報告³²もあり注意が必要である。

またボノプラザンも、その薬効薬理からSScの胃食道逆流症に対しても期待されるが、その有効性を示す15症例での報告³³がある。

胃食道逆流症の治療が十分でなく、慢性的に胃酸暴露が生じている食道では狭窄や閉塞³⁴、およびBarrett食道と呼ばれる扁平上皮から円柱上皮への粘膜の変化を生じ^{35,36}、そこから腺癌が発症することがある³¹。従って、Barrett食道を生じた場合には、少なくとも定期的な内視鏡検査と、必要に応じた生検による組織診断を行う必要がある。また、バレット食道の粘膜変化が広範囲になった場合には、ラジオ波焼灼療法(RFA)や内視鏡的切除術での治療を検討する^{7,37}。

CQ4. 上部消化管病変の症状に対して六君子湯は有用か？

推奨文：上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：上部消化管病変に対する六君子湯の有用性を示す報告は、一般的な逆流性食道炎などの上部消化管症

状に対して、プロトンポンプ阻害薬（PPI）との併用も含めて有効性を示す報告^{17,38-40}はある。しかし、SScの上部消化管蠕動運動低下に対しては日本語での症例報告⁴¹があるのみで、有効であるとする十分な研究結果は無い。

CQ5. 胃食道逆流症に対して手術療法は有用か？

推奨文：胃食道逆流症に対して、手術療法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：内服治療に抵抗性の難治性の逆流性食道炎の治療として、噴門形成術（開腹、腹腔鏡下）、Roux-en-Y 胃バイパス術、食道切除術などの手術療法が行われることもある⁴²。ただし、食道切除術は死亡率を上昇させたとの報告があり、適応を十分に検討すべきである⁴³。これまでの報告の中ではできるだけ低侵襲での Roux-en-Y 胃バイパス術を考慮すべきであり、少数での短期間の検討ながら、現実的で安全との報告^{42,43}があり、病状によっては考慮してもよいと考えられる。

ただし、手術によって様々な術後の症状を呈することもあり、また、現時点で最適な手術療法に関する研究も十分ではない。

CQ6. 上部消化管の通過障害に対してバルーン拡張術は有用か？

推奨文：上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：食道から胃噴門部に生じた狭窄に対してバルーン拡張術が施行され、通過障害が改善された症例報告^{44,45}もあり、重症例においては考慮してもよいと思われる。開口制限などで経口からの操作が困難な場合、胃瘻が造設されていれば、そこか口に向かって逆行性にカテーテルを通し、拡張術が行われた報告⁴⁶もある。ただし、狭窄部位は線維化／硬化が強く、無理な操作は穿孔のリスクもあることから、慎重に行われるべきである。そして、拡張後には、消化液が食道内へ逆流することによる粘膜への影響を軽減するために、カモスタットやプロトンポンプ阻害薬、アルギン酸ナトリウム等を用いることも考慮する必要がある。

本治療は、再狭窄を生じることも多く、何度も繰り返し治療を行う必要が有る場合もあることを理解しておく必要もあるが、最近では再狭窄を予防するためにステロイド（ゲル剤の内服や局所注射）を用いて有効であったとされる報告^{47,48}がある。

CQ7. 上部消化管の通過障害に対して経管栄養は有用か？

推奨文：上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：SScでの検証報告は無いが、胃十二指腸までの蠕動が低下している場合には、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無ければ、一般に空腸栄養チューブの留置が有用である場合が多い⁴⁹。また、二重管チューブを用いて、一方を空腸まで挿入して栄養注入用の管とし、もう一方を胃内に留置して減圧用の管とする方法が有効であったとする報告⁵⁰もある。

CQ8. 小腸内細菌異常増殖症（SIBO）に対して抗菌薬は有用か？

推奨文：小腸内細菌異常増殖症（SIBO）に対して、抗菌薬を間欠的にあるいは順次変更しながら投与することを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説：SScにおいて小腸内細菌異常増殖症（SIBO）の合併は30-40%程度で、健常人と比較して10-20倍合併しやすいとされている⁵¹。ラクツロース呼気試験、グルコース呼気試験、空腸吸引液培養などで診断されることが多い。

その治療に関しては、プラセボを対象とした厳格な研究は存在しないが、抗菌薬を間欠的、あるいは順次変更しながら投与することが推奨されている²⁴。一般的には、経験に基づいた方法で、好気性と嫌気性の両方の腸内細菌に有効な抗菌薬、例えばシプロフロキサシン、ノフロキサシンなどのニューキノロン系薬や、アモキシシリン・クラブラン酸、メトロニダゾール、ネオマイシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、ST 合剤、クロラムフェニコールなどが使用される^{24,52,53}。

Marie I. らは、SScのSIBO患者21名にニューキノロン系のノフロキサシンとメトロニダゾールを1ヶ月毎に7日間ずつ内服しながら6ヶ月間治療したところ、約半数の11名で消化器症状の改善を認めたと報告⁵⁴している。また、Tauber M. らは、SScのSIBO患者14名に対して、はじめの1ヶ月間はアモキシシリン、翌月はシプロフロキサシン、次の月はメトロニダゾールで治療したところ、治療終了時には6名で呼気試験が陰転化したと報告⁵⁵している。さらに、メトロニダゾールでの治療の際には、プロバイオティクスやオクトレオチ

ドを含む消化管機能調整薬の併用により治療効果が高まるとする報告^{52,56}もある。

また最近では、非吸収性の抗生剤であるリファキシミンを SIBO 患者の治療に用いた報告⁵⁷⁻⁵⁹が散見されるようになってきており、10 日間程度の内服で下痢、腹痛、腹満などの症状に有効であったとする報告^{60,61}がある。そして、リファキシミンの投与がメトロニダゾールよりも効果的とする報告⁶²もあり、SIBO 治療の一つとして提案される薬剤となっている。ただし、リファキシミンは、本邦での適応は「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」となっており、SIBO 治療に対する使用は適応外となる。

投与方法に関しては、海外の報告では、はじめに 10 日間や 21 日間で治療され、その後の状況に応じて 10～21 日間の治療を繰り返すことが多い^{53,63}ようだが、状況によって毎月 10 日間の投与を繰り返すとの記載⁵³もある。しかし実際には、抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などに関しては確立された方法は無く、各症例により判断することになる。

なお、抗生剤での治療中に下痢症状が続く場合には、偽膜性腸炎を考慮する必要がある。

CQ9. 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：便秘に対しては、十分な水分摂取を行い^{53,64}、高繊維成分の食品を避けること³が望ましい。反対に下痢に対しては、低脂肪食の摂取を心がけ、中鎖脂肪酸を中心とした食事が有効⁵³である。また、下痢症状が続く場合には、ラクトース(乳糖)⁶⁵やフルクトース(果糖)⁶⁶の摂取を避けることも有用な場合がある⁵³。

ただし、あまりにも食事内容を注意し過ぎて、低栄養となることは避けなければならない。特に、吸収不良症候群に対しては栄養補充療法が重要で、脂溶性ビタミン、ビタミン B12、鉄分に加えて、タンパク質と中鎖脂肪酸の摂取が必要である⁵³。

CQ10. 腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：腸管蠕動運動低下の症状としては便秘、腹満があるが、重症化すると偽性腸閉塞や腸管囊腫様気腫症

を呈する。

ドンペリドン^{67,68}やモチリン作用を有するエリスロマイシン⁶⁹は偽性腸閉塞に有用で、メトクロプラミド⁷⁰⁻⁷²やモサプリド⁹は小腸と大腸の両方の蠕動運動改善作用を有するとされる。

また、最近では 5-HT₄ 受容体刺激剤のプルカロプリドの有効性と安全性を示す報告^{10,73}が散見されるようになってきたが、本邦では未発売の薬剤である。

ただし、経過が長く腸管蠕動運動低下による症状を頻回に繰り返す場合には消化管機能調整薬は無効であることが多く、むしろ抗菌薬による小腸内細菌異常増殖症(SIBO)の治療を行うことが偽性腸管閉塞や吸収不良症候群に有効であることがある。

CQ11. 腸の蠕動運動低下に対してオクトレオチドは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してオクトレオチドでの治療を推奨する。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説：健常人のみならず SSc 患者においても、オクトレオチドにより腸蠕動が亢進することが報告されている^{20,74,75}。また単独使用では短期的な偽性腸管閉塞の改善のみであるが、エリスロマイシンとの併用で長期間有効となる症例もある¹⁹。ただし、いずれも少数例での結果であり、十分な検討がされた研究は無く、他剤が無効な難治例に対して考慮される治療である。

なお、オクトレオチドは腸の蠕動運動低下の治療に対して保険適応は無い。

CQ12. 腸の蠕動運動低下に対して大建中湯は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：大建中湯は消化管蠕動運動の改善作用を持つ漢方薬として、通常の便秘症状^{76,77}に加えて、腹部手術後⁷⁸⁻⁸⁰や脳卒中後^{81,82}の消化管蠕動運動低下に対しても有効とする報告がある。しかし、SSc の消化管蠕動運動低下に対しては、症例報告⁸³⁻⁸⁵がある程度で、有効であるとする十分な研究結果は無い。

CQ13. 腸の蠕動運動低下に対してパントテン酸は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してパントテン酸での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：Pubmed, Cochrane データベースによるサーチか

らはSScにおける腸の蠕動運動低下に対するパントテン酸の効果について十分な有効性を示す英文文献ならびに症例報告は存在しなかった。しかしSSc患者においてパントテン酸が有効であったとする邦文の症例報告が2編あったが、いずれも抗菌薬などとの併用治療であり、単独での効果は期待できない可能性もある^{86,87}。一般的には術後腸管麻痺に対する効果が報告されている。例えばパントテン酸（皮下注、筋注または静注）を使用したパイロットスタディが報告されており、術後の最初の排便までの時間と投与されたパントテン酸量に容量依存性があったことが示されている⁸⁸。

CQ14. 腸の蠕動運動低下に対して酸素療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける腸の蠕動運動低下に対する酸素療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかった。しかし数編の英文症例報告が存在し、ほとんどは腸管嚢胞性気腫症にかかわるものであった。SScに合併する腸管無力症に対し経鼻酸素投与を行なった結果、腸管蠕動が回復したとする症例報告が1編存在した⁸⁹。一般的には術後の消化管運動低下症状に対する高圧酸素投与に関する626例の報告があり、高齢者でも安全で有効性の高い治療である可能性が報告されている⁹⁰。

CQ15. 腸管嚢腫様気腫症に対して酸素療法は有用か？

推奨文：腸管嚢腫様気腫症に対して酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける腸管嚢腫様気腫症に対する酸素療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかった。酸素療法、高流量酸素療法または高圧酸素療法に関する英文および邦文のSScの症例報告が存在した。難治性の腸管嚢腫様気腫症に酸素投与が試みられた報告が数編散見される⁹¹⁻⁹³。いずれの報告も酸素投与に加え、中心静脈栄養ないし成分栄養、抗菌薬投与などの併用が試みられており、単独での効果は明らかではない。

CQ16. 腸の蠕動運動低下に対して副交感神経作用薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して副交感神経作用薬での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける腸の蠕動運動低下に対する副交感神経作用薬の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかった。しかし1編の症例集積研究⁹⁴ およびレビュー⁹⁵ 中の記述を認めた。31例のSSc患者に少なくとも4週間ピリドスチグミンを投与したところ51.6%に改善を認めた（とくに便秘）。副作用は主に下痢症状で約半数に認められた。症状の改善を認めた症例のうち81.3%が継続し、全体でも58.1%の症例が継続した。SScでの研究結果の報告はないが、抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン（皮下注、筋注または点滴静注）は手術などの原因による偽性腸管閉塞に有効とする報告がある⁹⁶。コリン類似薬の塩化ベタネコールは種々の原因による腸管蠕動運動低下に有効とされるが、健常人を15名ずつに分けてネオスチグミンと塩化ベタネコールを比較した試験では、ネオスチグミン投与群で腸管蠕動運動促進効果が高かったとする報告がある⁹⁷。

CQ17. 重篤な下部消化管の通過障害に対して手術療法は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変による通過障害に対して限られた場合を除き手術療法を行わないことを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける重篤な下部消化管の通過障害に対する手術療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、2編の症例報告およびliterature reviewおよび1件のreviewでの記述を認めた。重篤な下部消化管病変による通過障害の原因は主として蠕動低下によるものであり、術後に閉塞症状の悪化を認める¹¹ ことがあることから、可能な限り保存的治療が望ましいとされている⁹⁸。手術療法は治療抵抗性の偽性腸管閉塞、腸管嚢腫様気腫症による消化管穿孔の場合に限られ^{70,99}、回盲弁を温存することが望ましいと報告されている¹⁰⁰。

CQ18. 重篤な下部消化管病変に対して中心静脈栄養は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変に対して中心静脈栄養を治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける重篤な下部消化管病変に対し中心静脈栄養法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、6編の症例集積研究が見出された。

Mecoli Cらによる37例の報告によると、25%で中心静脈栄養が必要となり、偽性腸閉塞の存在は入院期間の長期化と関連するが示されている¹⁰⁰。絶食・補液による消化管の安静でも腹部症状の改善が無い場合には、安全にかつ栄養状態の維持改善が必要な症例では中心静脈栄養法が適用となるとしている¹⁰¹⁻¹⁰⁵。かかる報告のうち症例数が多いものを挙げるとHarrisonらによるSSc25例における在宅中心静脈栄養における長期予後に関する報告¹⁰¹によると2年、5年、10年の生存率はそれぞれ75%、37%、23%で、死亡原因の64%は中心静脈栄養に関連しなかった。カテーテル関連合併症は閉塞、敗血症、中心静脈血栓症であったが頻度は決して多くないとしている¹⁰¹。

CQ19. 胃前庭部毛細血管拡張症 (GAVE) に対して内視鏡治療は有用か?

推奨文：GAVEに対して内視鏡治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおけるGAVEに対する内視鏡療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、2編の症例集積研究が見出された。Marie Iらの15例の報告によると原因不明の鉄欠乏性貧血がある場合はGAVEを考慮し内視鏡検査での確認が勧められ、かかる症例のうち半数を超える症例で内視鏡的処置が必要になったとしている¹⁰⁶。またCalamia KTらによる20例のGAVE症例において、85%の症例において内視鏡を用いたYAGレーザーがGAVEによる出血に対する外科的治療の予防に有用であったことを報告している¹⁰⁷。

CQ20. 腸の蠕動運動低下に対してエロビキシバットは有用か?

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してエロビキシバットでの治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：エロビキシバットは胆汁酸トランスポータの阻害により腸管への胆汁酸のデリバリーを促進することにより便秘の改善を目的とした薬剤である。Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するエロビキシバットの効果について十分な有効性を示す文献、症例報告は存在しなかった。一般的には、特発性慢性便秘症に対する試験が行われ、その効果が報告されている。Nakashima Aらによる20代から80代の半年以上の慢性便秘症133例(日本人)を対象とした第3相試験ではエロビキシバット70

例とプラセボ63例の2群の比較において2週間投与による短期間での効果および52週に及ぶ安全性について示されている¹⁰⁸ほか、多くの臨床試験の結果がある。

CQ21. 腸の蠕動運動低下に対してポリエチレングリコールは有用か?

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してポリエチレングリコールでの治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するポリエチレングリコールの効果について十分な有効性を示す文献、症例報告は存在しなかった。一般的には主に特発性慢性便秘症に対する試験が行われ、その効果が数多く報告されている。これらをもとに作成されたEuropean Society of Neurogastroenterology and Motilityによるガイドラインでも成人の機能的便秘症に対し、高レベルのエビデンスがある薬剤として挙げられている¹⁰⁹。またメタアナリシスからは他の薬剤と比較し、副作用が少なく効果が認められる薬剤として述べられている¹¹⁰。ただし多くの試験は短期的な効果を示し、長期的なoutcomeについての検討は行われていない。

CQ22. 腸の蠕動運動低下に対してラクツロースは有用か?

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してラクツロースでの治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するラクツロースの効果について十分な有効性を示す文献、ならびに症例報告は存在しなかった。一般に、慢性便秘症に対する効果が示す研究があり、すでに複数のメタアナリシス、システマティックレビューが存在する。このなかで、ポリエチレングリコールの6ヶ月程度の使用による効果と安全性に関して示唆するシステマティックレビューが報告されている¹¹¹一方で、多くの臨床試験は短期間の効果と安全性が検討されており、十分ではないのではないかという指摘もある¹¹²。また効果はあるものの、一週間の排便数、便の形状、腹痛などのアウトカムを見るとポリエチレングリコールの方が優れているとする報告もある¹¹³。

CQ23. 腸の蠕動運動低下に対してリナクロチドは有用か?

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してリナクロチドでの治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：リナクロチドはグアニル酸シクラーゼ C 受容体を選択的に結合し、腸管分泌ならびに腸管輸送能を促進することで便秘の改善を目的とした薬剤である。Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからは SSc の腸管蠕動運動低下に対するリナクロチドの効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、1 編の症例集積研究が抽出された。アメリカの単施設コホート研究では、SSc の腸管蠕動運動低下に対してリナクロチドの有効性および忍容性が示唆されている¹¹⁴。この文献では、少なくとも 1 剤の内服治療で効果不十分な便秘症に対しリナクロチドが投与された SSc31 例のうち 28 例で自覚症状の改善を認めたとされる。また、リナクロチドを内服中止したのは 6 例で、いずれも効果不十分が理由であった。

CQ24. 腸の蠕動運動低下に対してルビプロストンは有用か?

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してルビプロストンでの治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：ルビプロストンは小腸におけるタイプ 2 クロライドチャネル(CIC-2)を活性化し、腸液分泌を促すことで便秘の改善を目的とした薬剤である。Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからは SSc の腸管蠕動運動低下に対するルビプロストンの効果について十分な有効性を示す文献、症例報告は存在しなかった。一般的には、すでに慢性特発性便秘症^{115,116}、便秘型過敏性腸炎^{117,118}、オピオイド誘発便秘¹¹⁹に対する臨床試験が多数行われ、システマティックレビューやメタアナリシスにより有用性が報告されている。

<文献>

1. De Vault KR, Castell DO (The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2165-73.
2. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma.

Gastroenterol Clin North Am 1998; 27: 563-94.

3. Sallam H, McNearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 691-712.
4. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 703-7.
5. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 633-6
6. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37.
7. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 621-9
8. Mercado U, Arroyo de Anda R, Avendano L, et al. Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 685-8.
9. 佐藤慎一, 室井栄治, 小村一浩ほか: 全身性強皮症に伴う上部および下部消化器症状に対するクエン酸モサプリドの有効性について. *臨床と研究* 2007; 84: 1553-6.
10. Boeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, et al. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 194-7.
11. 佐藤伸一, 竹原和彦: 全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対するクエン酸シサプリドの臨床効果の比較検討. *臨床と研究* 2002; 79: 2033-35.
12. Kahan A, Chaussade S, Gaudric M, et al. The effect of cisapride on gastro-oesophageal dysfunction in systemic sclerosis: a controlled manometric study. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 683-7.
13. Limburg AJ, Smit AJ, Kleibeuker JH. Effects of cisapride on the esophageal motor function of patients with progressive systemic sclerosis or mixed connective tissue disease. *Digestion*

- 1991; 49: 156-60.
14. Wang SJ, La JL, Chen DY, et al. Effects of cisapride on oesophageal transit of solids in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 43-5.
 15. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al. Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 807-13.
 16. Annese V, Janssens J, Vantappen G, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992; 102: 823-8.
 17. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 157-61.
 18. Fiorucci S, Distrutti E, Gerli R, et al. Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 550-5.
 19. Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1892-901.
 20. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1461-7
 21. Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, et al. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: a prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 119-23.
 22. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-810.
 23. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): Cd002095.
 24. Allanore Y, Distler O, Clements P, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327-1339.
 25. de Vries-Bouwstra JK, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, et al. Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2020; 47: 249-54.
 26. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Prevalence and predictors of proton pump inhibitor partial response in gastroesophageal reflux disease in systemic sclerosis: a prospective study. *Sci Rep* 2020; 10: 769.
 27. Pakozdi A, Wilson H, Black CM, et al. Does long-term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 5-8.
 28. Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases* 2021; 9: 5408-19.
 29. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 214-222.
 30. Stern EK, Carlson DA, Falmagne S, et al. Abnormal esophageal acid exposure on high-dose proton pump inhibitor therapy is common in systemic sclerosis patients. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: 10.1111/nmo.13247.
 31. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2882-8.
 32. Host LV, Campochiaro C, Afonso A, et al. High proton pump inhibitor exposure increases risk of calcinosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 849-54.
 33. Tabuchi M, Minami H, Akazawa Y, et al. Use of

- vonoprazan for management of systemic sclerosis-related gastroesophageal reflux disease. *Biomed Rep* 2021; 14: 25.
34. Fussner H, Kreis M, Weiser HF. Motility disorders of the esophagus in progressive systemic scleroderma. Pathophysiology, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 1988; 39: 291-7.
 35. Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987; 82: 46-52.
 36. DeVault K, McMahon BP, Celebi A, et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1300: 278-95.
 37. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-e52.
 38. Huestis MJ, Keefe KR, Kahn CI, et al. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129: 1030-9.
 39. Tominaga K, Sakata Y, Kusunoki H, et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13319.
 40. Olive A, Maddison PJ, Davis M. Treatment of oesophagitis in scleroderma with omeprazole. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 553.
 41. 長谷川道子, 永井弥生, 石川 治: 強皮症に伴う胃食道逆流症に対する六君子湯の使用経験. *皮膚臨床* 2011; 53: 1767-70.
 42. Aiolfi A, Nosotti M, Matsushima K, et al. Surgical treatment of recalcitrant gastroesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 1353-61.
 43. Kent MS, Luketich JD, Irshad K, et al. Comparison of surgical approaches to recalcitrant gastroesophageal reflux disease in the patients with scleroderma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1710-5.
 44. 飯島亜由子, 村瀬由美, 小寺雅也, ほか: 高度の食道狭窄により、バルーン拡張術を施行した全身性強皮症の1例. *皮膚科の臨床* 2007; 49: 2016.
 45. 池田正仁, 中村彰, 石川浩一, ほか: 進行性全身性硬化症患者の逆流性食道炎に対するバルーン拡張術の経験. *臨床と研究* 1992; 69: 3541-4.
 46. Serban D, Branesco C, Comandasu M, et al. Oesophageal stenosis dilatation through retrograde trans-gastrostomal approach in a patient with systemic scleroderma. *Chirurgia (Bucur)* 2014; 109: 396-401.
 47. Yan X, Nie D, Zhang Y, et al. Effectiveness of an orally administered steroid gel at preventing restenosis after endoscopic balloon dilation of benign esophageal stricture. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14565.
 48. Hanaoka N, Ishihara R, Motoori M, et al. Endoscopic Balloon Dilation Followed By Intralesional Steroid Injection for Anastomotic Strictures After Esophagectomy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1468-74.
 49. McCallum R, Lin Z, Wetzel P, et al. Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 49-54.
 50. Tan JH, Sivadurai G, Tan HCL, et al. A Novel Method of Nasojejunal Feeding and Gastric Decompression Using a Double Lumen Silicone Tube for Upper Gastrointestinal Obstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 30: 106-10.
 51. Feng X, Li XQ, Jiang Z. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 3039-51.
 52. Sakkas LI, Simopoulou T, Daoussis D, et al. Intestinal Involvement in Systemic Sclerosis: A Clinical Review. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 834-44.
 53. Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 459-73.

54. Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1314-9.
55. Tauber M, Avouac J, Benahmed A, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(Suppl 86): S82-7.
56. Garcia-Collinot G, Madrigal-Santillan EO, Martinez-Bencomo MA, et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1134-43.
57. Shah SC, Day LW, Somsouk M, et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 925-34.
58. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00078.
59. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009, 18: 349-58.
60. Furnari M, Parodi A, Gemignani L, et al. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1000-6.
61. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 759-64.
62. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 111-6.
63. Baron M, Bernier P, Cote LF, et al. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S42-6.
64. Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1996; 22: 797-823.
65. Marie I, Leroi AM, Gourcerol G, et al. Lactose malabsorption in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1123-33.
66. Marie I, Leroi AM, Gourcerol G, et al. Fructose malabsorption in systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1601.
67. Sjögren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 569-75.
68. Panganamamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8: 3-11.
69. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 687-94.
70. Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265-82.
71. Battle WM, Snape WJ Jr, Wright S, et al. Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 749-52.
72. Snape WJ Jr. Myoelectric and motor activity of the colon in normal and abnormal states. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 96: 55-60.
73. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 145.
74. Owyang C. Octreotide in gastrointestinal motility disorders. *Gut* 1994; 35(Suppl): S11-4.
75. Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, et al. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1545-9.

76. Yuki M, Komazawa Y, Kobayashi Y, et al. Effects of Daikenchuto on Abdominal Bloating Accompanied by Chronic Constipation: A Prospective, Single-Center Randomized Open Trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015; 77: 58-62.
77. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, et al. Efficacy and safety of daikenchuto (TJ-100) in pregnant women with constipation. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55: 26-9.
78. Okada K, Kawai M, Hirono S, et al. Perioperative administration of Daikenchuto (TJ-100) reduces the postoperative paralytic ileus in patients with pancreaticoduodenectomy. *Hepato-gastroenterology* 2015; 62: 466-71.
79. Kaiho T, Tanaka T, Tsuchiya S, et al. Effect of the herbal medicine Dai-kenchu-to for serum ammonia in hepatectomized patients. *Hepato-gastroenterology* 2005; 52: 161-5.
80. Endo S, Nishida T, Nishikawa K, et al. Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *American journal of surgery* 2006; 192: 9-13.
81. Arita R, Numata T, Takayama S, et al. Responder Analysis of Daikenchuto Treatment for Constipation in Poststroke Patients: A Subanalysis of a Randomized Control Trial. *J Evid Based Integr Med* 2019; 24: 2515690X19889271.
82. Numata T, Takayama S, Tobita M, et al. Traditional Japanese medicine daikenchuto improves functional constipation in poststroke patients. *Evid Based Compliment Alternat Med* 2014; 2014: 231258.
83. 神尾芳幸, 小川文秀, 鍛塚 大ほか: 全身性強皮症に合併した麻痺性イレウスの2例. *西日皮膚* 2012 ; 74 : 5-9.
84. Mitsuyoshi Y, Takakura K, Kobayashi T, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction with pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with systemic sclerosis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15480.
85. 山内康平, 藤原茂芳, 三木知博ほか: 全身性硬化症(PSS)の消化器障害偽性イレウスに対する大建中湯とドグマチールの併用. *現代東洋医学* 1986 ; 7 : 92-5.
86. 佐々木哲雄, 矢田佳子, 伊東祥雄ほか: 偽性腸閉塞を併発した全身性強皮症の1例, 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 ; 253-57.
87. 檉野かおり, 松浦浩徳, 中西元ほか: 偽性腸閉塞を伴ったoverlap症候群と全身性強皮症. *臨皮* 2006 ; 60 : 247-251.
88. Giraldi G, De Luca d'Alessandro E, Mannocci A et al. A pilot study of the effect of pantothenic acid in the treatment of postoperative ileus: results from an orthopedic surgical department. *Clin Ter* 2012; 163: e121-126.
89. Saketkoo LA, Espinoza LR. Normal bowel function restored after oxygen therapy in systemic sclerosis and colonic inertia. *J Rheumatol* 2007; 34: 1777-1778.
90. Ambiru S, Furuyama N, Aono M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 626 patients. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1925-1929.
91. Balbir-Gurman A, Brook OR, Chermesh I et al. Pneumatosis cystoides intestinalis in scleroderma-related conditions. *Intern Med J* 2012; 42: 323-329.
92. Koysombat K, Capanna MV, Stafford N et al. Combination therapy for systemic sclerosis-associated pneumatosis intestinalis. *BMJ Case Rep* 2018; 2018.
93. 澤村典子, 石黒陽, 山形和史ほか: 偽性腸閉塞および腸管囊腫様気腫を合併した多発性禁煙と強皮症によるoverlap症候群の1例. *日本消化器病学会雑誌* 2012 ; 102 : 706-711.
94. Ahuja NK, Mische L, Clarke JO, et al. Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 111-116.
95. Sattar B, Chokshi RV. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 33.

96. Loftus CG, Harewood GC, Baron TH. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3118-3112.
97. Law NM, Bharucha AE, Undale AS, et al. Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in human. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1228-1237.
98. Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG. Subtotal colectomy and cecocolic anastomosis for colonic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1706-1711.
99. Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1995; 310: 252-255.
100. Mecoli C, Purohit S, Sandorfi N, et al. Mortality, recurrence, and hospital course of patients with systemic sclerosis-related acute intestinal pseudo-obstruction. *J Rheumatol* 2014; 41: 2049-2054.
101. Harrison E, Herrick AL, Dibb M, et al. Long-term outcome of patients with systemic sclerosis requiring home parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 2015; 34: 991-996.
102. Brown M, Teubner A, Shaffer J, et al. Home parenteral nutrition--an effective and safe long-term therapy for systemic sclerosis-related intestinal failure. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 176-179.
103. Ng SC, Clements PJ, Berquist WE, et al. Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 212-216.
104. Jawa H, Fernandes G, Saqui O, et al. Home parenteral nutrition in patients with systemic sclerosis: a retrospective review of 12 cases. *J Rheumatol* 2012; 39: 1004-1007.
105. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, et al. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 559-564.
106. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, et al. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 412-421.
107. Calamia KT, Scolapio JS, Viggiano TR, et al. Endoscopic YAG laser treatment of watermelon stomach (gastric antral vascular ectasia) in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 605-608.
108. Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 537-547.
109. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13762.
110. Zhu L, Ma Y, Deng X. Comparison of acupuncture and other drugs for chronic constipation: A network meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0196128.
111. Kang SJ, Cho YS, Lee TH, et al. Medical Management of Constipation in Elderly Patients: Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 499-512.
112. Alsalimy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 595-605.
113. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007570.
114. Dein EJ, Wigley FM, McMahan ZH, et al. Linaclotide for the treatment of refractory lower bowel manifestations of systemic sclerosis. *BMC Gastroenterology* 2021; 21: 174.
115. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*

2019; 4: 831-834.

116. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2017; 66: 1611-1622.
117. Passos MDCF, Takemoto MLS, Corradino GC, et al. Guedes. Systematic review with meta-analysis: lubiprostone efficacy on the treatment of patients with constipation. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 498-506.
118. Nelson AD, Black CJ, Houghton LA, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of licensed drugs for abdominal bloating in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 98-108.
119. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1569-1584.

D. 考察

推奨文と、その解説に関しては、基本的に医学図書館協会によって検索された文献を基に作成したが、検索が不十分なところもあり、自ら検索して文献を補わざるを得なかった。また、英文では検出することが難しい漢方製剤に関する文献などに関しては、日本語の文献も自ら検索した。

消化管病変では、基本的に前回ガイドラインを作成した時から方針を大きく変換しなければならないような報告は出てきていないが、主として便秘治療に用いられる比較的最近承認された薬剤であるエロピキシバット（グーフイス®）、リナクロチド（リンゼス®）、ルビプロストン（アミティーザ®）などの推奨を追加するなど、できるだけ最新の情報を取り入れて作成するように努めた。

E. 結論

全身性強皮症の診療ガイドライン改訂にあたって CQ1.-24. を確定し、検索した文献を基に推奨文と解説を作成した。今後、本研究班の班員間で討議を行い、

最終版として確定する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

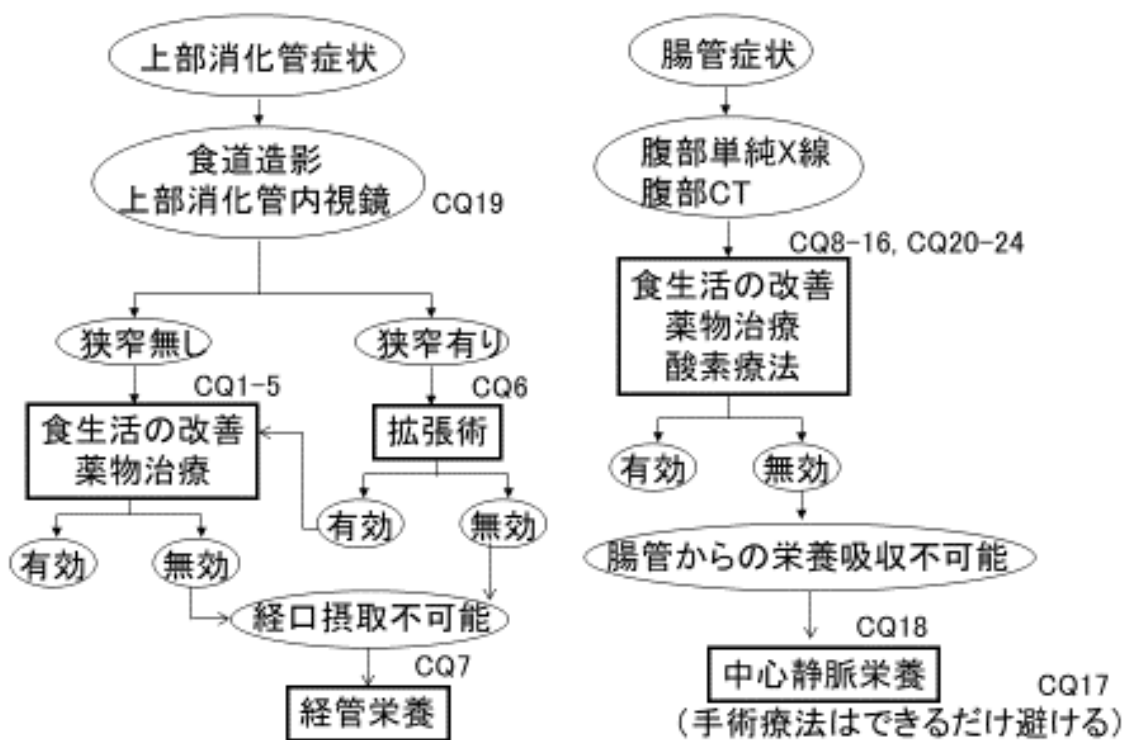
なし

図の説明

図1：消化管病変の診療アルゴリズム

図中の CQ が、それぞれの推奨と関連している診療を示している。

図1. 消化管病変の診療アルゴリズム



全身性強皮症における骨粗鬆症の実態および診療に関する研究

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ科 教授
研究協力者 鈴木知佐子 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ科 助教

研究要旨

当科通院中の全身性強皮症（SSc）における骨密度の状態や治療介入の状況について検討を行い、SScにおける骨粗鬆症の発症予防・進行抑制につながる診療上のポイントを明らかにすることを目的とした。女性例55例（年齢中央値62.5歳）中、骨密度（%YAM）は腰椎（L2-L4）で88.9%、大腿骨頸部で75.1%であり、皮質骨での骨塩低下が顕著であった。腰椎骨塩定量の結果から、骨粗鬆症10例（18.2%）、骨量減少状態9例（16.4%）と診断された。治療に関して、ビスホスホネート製剤11/55（20%）、デノスマブ（抗RANKL抗体）11/55（20%）とほぼ同数の使用がみられ、SScにおける上部消化管運動障害が骨粗鬆症治療選択に影響していることが推測された。今後、骨粗鬆症のリスク因子の同定や、治療介入の最適化に対するエビデンスの蓄積が必要である。

A. 研究目的

骨粗鬆症とは、骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大する骨格筋疾患である。骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨強度のほぼ70%は骨密度により、残りの30%は骨質により説明される。さらに、骨密度の70%は遺伝的に、残りは成長期の生活習慣により規定されるが、骨強度は加齢とともに低下する。特に女性では閉経の影響が大きい。加齢・閉経以外に骨代謝に影響を与える多彩な病態が明らかにされている。全身性強皮症（SSc）に関する最たるものはステロイド性骨粗鬆症であるが、そのほかに皮膚硬化や活動性低下による日光暴露機会の減少や紫外線作用の減弱化、慢性炎症による骨代謝への影響などが総合的に作用するものと考えられ、SSc自体も関節リウマチと並んで、骨粗鬆症を惹起しやすい病態と捉えらえつつあるが、本邦におけるSScでの骨粗鬆症の実態や治療介入の実際については情報が乏しい。そこで、当科通院中のSScにおける骨密度の状態や治療介入の状況について検討を行い、SScにおける骨粗鬆症の発症予防・進行抑制につながる診療上のポイントを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は札幌医科大学附属病院免疫・リウマチ内科通院で、2016年4月以降にDXA（Dual Energy X-ray Absorptiometry）法で骨塩定量を施行したSSc61例。骨粗鬆症の診断は、原発性骨粗鬆症診断基準（2012年改訂版）に準じ、脆弱骨折があるか、またはDXA法での骨密度がYAM（若年成人平均値）の70%以下

と定義した。その頻度や臨床所見との関連について後ろ向きに解析した。

（倫理面への配慮）

患者個人情報に関わる検討については、各施設の臨床研究・倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

- 1) 対象の61例中、男性6例、女性55例であり、以後の解析は女性55例で行った。
- 2) 女性の年齢中央値は62.5歳（閉経後83.6%）、平均BMIは21.4であるが、18.5未満のBMI（低体重）は14.5%。プレドニゾロン（PSL）内服は58%に認め、服用量中央値は3mg/日であった。病型では限局皮膚硬化型（lcSSc）が8割を占めた。
- 3) 骨密度（%YAM）は腰椎（L2-L4）で88.9%、大腿骨頸部で75.1%であり、皮質骨での骨塩低下が顕著であった。腰椎骨塩定量の結果を診断基準に照らし合わせると、骨粗鬆症10例（18.2%）、骨量減少状態9例（16.4%）と診断された。
- 4) 予防・治療に関して、活性型ビタミンD製剤は約半数で使用されていた。ビスホスホネート製剤（BP製剤）11/55（20%）、デノスマブ（抗RANKL抗体）11/55（20%）それぞれ同人数に使用されていた。

D. 考察

骨粗鬆症は骨折リスクが増加した状態であり、脆弱性骨折を起こすと死亡率が上昇するだけでなく、ADLや生活の質の低下につながることから、積極的

なモニターリングや予防が提唱されている。一方、内科的な疾患による続発性骨粗鬆症は原因疾患自体の診療が中心になり、どうしても骨代謝異常への配慮が疎かとなる。その中でもステロイド性骨粗鬆症に関しては、ガイドラインも策定され、骨密度のチェックや治療介入が提唱されているものの、SSc 診療における骨粗鬆症の意義については十分認識されていない。しかし、近年の報告では SSc 患者の骨量状態は、健常人に比較し低下していることが明らかにされている。システマティックレビュー (SR) では骨量減少は 27%~53.3%, 骨粗鬆症は 3%~51.1%とされ、2 件を除き 10 件で SSc における低骨密度を報告していることから、骨折リスクの高い状態と考えられる。事実、SSc における骨折発生に関する SR では、骨折は 0~38%, メタ解析では脊椎以外の骨折のオッズ比が 2.24, 脊椎骨折のオッズ比が 10.38 と高く報告され、SSc における骨折リスクが増加していると考えられる。

骨粗鬆症に対する治療は現在、ビスホスホネート製剤 (BP) を第一選択薬とすることが標準的と考えられる。ただし、経口の BP の副作用として上部消化管障害が報告されており、食道運動低下による胃食道逆流症を伴う SSc では、その使用に際して十分な注意が必要であり、経静脈的投与が可能な BP がむしろ使用しやすいと考えられる。あるいは胃腸障害を回避することを念頭に、抗 RANKL 抗体やテリパラチドなどの注射製剤の早期使用も選択肢である。今回の当科例での解析は横断的であり、骨粗鬆症への治療選択の理由については検討できていないが、抗 RANKL 抗体が約半数で導入されていることは上述の SSc の病態を考慮したためではないかと推測できる。今後、SSc における BP の有用性 (有効性、および副作用)、あるいは抗 RANKL 抗体との使い分けなどに関して、エビデンスの蓄積が必要である。

E. 結論

当科の SSc 患者において、骨粗鬆症・低骨量状態例が約 1/3 で認められた。今後、SSc における骨粗鬆症のリスク因子や予後との関連、治療介入の要否や選択基準などについて、検討を要すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

鈴木知佐子. 第 31 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 2022 年 1 月 仙台市 (ハイブリッド開

催)

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

令和3年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

多施設共同による全身性強皮症の臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性の解析

| | | |
|-------|-------|---|
| 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 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 | 植田郁子 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 特任講師 |
| 研究分担者 | 沖山奈緒子 | 筑波大学医学医療系皮膚科 講師 |
| 研究分担者 | 川口鎮司 | 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科 准教授 |
| 研究分担者 | 熊ノ郷淳 | 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学 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 教授 |
| 研究分担者 | 後藤大輔 | 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学 准教授 |
| 研究分担者 | 神人正寿 | 和歌山県立医科大学皮膚科 教授 |
| 研究分担者 | 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 |
| 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 | 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 |
| 研究分担者 | 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 特任准教授 |
| 研究分担者 | 茂木精一郎 | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 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学 教授 |
| 研究協力者 | 金谷泰宏 | 東海大学医学部臨床薬理学 教授 |
| 研究協力者 | 嶋 良仁 | 大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座 特任教授 |
| 研究協力者 | 安岡秀剛 | 藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学 教授 |
| 研究協力者 | 田中住明 | 北里大学医学部 膠原病・感染内科学/北里メディカルセンター リウマチ・膠原病内科 准教授 |
| 研究協力者 | 麦井直樹 | 金沢大学附属病院整形外科リハビリテーション部 技師長 |
| 研究代表者 | 藤本 学 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 教授 |

研究要旨

全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は、本疾患に特異的な自己抗体の出現と皮膚や内臓臓器の線維化や血管障害を特徴とする膠原病である。皮膚硬化の範囲が生涯にわたって四肢遠位や顔面に限局する limited cutaneous SSc (lcSSc) と四肢近位や体幹にも及ぶ diffuse cutaneous SSc (dcSSc) との2型に大きく分類される。進行する症例では、発症から3年以内などの早期に皮膚硬化や間質性肺炎に代表される重篤な内臓病変が進行し、予後不良のことが少なくない。このため、臨床上問題となることが多いのは、発症早期で、かつ dcSSc あるいは間質性肺炎を有する SSc である。しかしながら、このようなサブセットの中でも個々の症例によって経過や治療反応性は多様であり、人種による違いもみられる。このため、国内の多施設で発症3年以内で、かつ広範な皮膚硬化 (dcSSc) または間質性肺疾患を有する症例を登録し、1年ごとに経過を追跡することで、本邦の SSc 重症例の臨床像、自然経過、進行予測因子、治療反応性の検討を行うこととする。2022年1月より登録を開始し、1年間の間に45例が登録された。男性が18例 (40%)、女性27例 (60%)、年齢 (平均±標準偏差、以下の数値表記も同様) は 56.9 ± 14.0 歳で、罹病期間は 12.0 ± 8.3 ヶ月であった。自己抗体は、抗トポイソメラーゼ I 抗体が20例、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が9例、抗セントロメア抗体が3例、抗 U1 RNP 抗体が1例で陽性であった。MRSS は 15.6 ± 9.4 点で、32例が dcSSc (71.1%)、13例が lcSSc (28.9%) に分類された。CT にて間質性肺疾患が35例 (77.8%) に認められている。治療について

ては、副腎皮質ホルモンが 20 例 (44.4%)、免疫抑制薬が 9 例 (20%)、生物学的製剤が 7 例 (15.6%) に全身投与されていた。今後は新たな症例登録を行いながら、登録症例の 1 年毎のデータを採取し、解析を行っていく。

A. 研究目的

研究の背景

全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) は皮膚や内臓諸臓器の線維性変化と血管障害を特徴とする慢性疾患であり、ほとんどの症例では本疾患に特異的な自己抗体が血清中に検出される¹⁾。厚生労働省の特定疾患に指定されており、患者数は本邦で 3 万人以上と推計されている。強い皮膚硬化による関節屈曲拘縮、重度の臓器病変、手指潰瘍などは、身体機能を大きく損なう。また、間質性肺疾 (interstitial lung disease, ILD)、肺動脈性肺高血圧症、心筋病変、腎クリーゼ、消化管病変などから、予後不良の症例も少なくない。SSc に伴う ILD に対して、抗線維化薬のニンテダニブが承認された²⁾が、適応症例や使用時期についての明確な基準は確立されていない。また、本邦における多施設のランダム化比較試験³⁾の結果に基づき、2021 年末にリツキシマブが SSc の治療薬として国内で承認された。

SSc は、皮膚硬化の範囲によって、四肢遠位や顔面に限局する limited cutaneous SSc (lcSSc) と四肢近位や体幹にも及ぶ diffuse cutaneous SSc (dcSSc) の 2 型に大きく分類される⁴⁾。lcSSc は年余にわたって緩徐にしか皮膚硬化が進行しないが、dcSSc では発症から 3 年以内などの早期に皮膚硬化や ILD に代表される重篤な内臓病変が進行しうる。このため、臨床問題となることが多いのは、発症 3 年以内の早期で、かつ dcSSc あるいは ILD を有する SSc である。

欧米において早期 SSc の臨床経過を追跡した検討は多数報告されているが⁵⁻⁷⁾、SSc の臨床症状やその経過は人種によって異なることと考えられており、本邦の SSc 患者にそのまま当てはまるわけではない。本邦 SSc 患者については過去にいくつかの疫学的研究がなされているが、その予後、自然経過、進行の予測因子などを詳細に長期に解析した報告はみられない。

研究の目的/意義

SSc の臨床症状や経過には人種差があることが知られているため、本邦 SSc 患者における臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などの解析を行うことを目的とする。毎年各施設を受診した新規患者を登録し、主要な臨床症状、検査結果、治療内容などを詳

細に収集する。そして、登録患者について 1 年毎に同様の臨床情報を 10 年間収集する。研究結果は 1 年後、3 年後、5 年後、10 年後などに適宜解析を行う。本研究によって、本邦 SSc の自然経過、進行や予後を規定する因子、治療反応などの詳細な臨床症状の把握が期待される。さらに、これにより早期診断、早期治療、予後の予測、適切な治療の選択が可能になると考えられる。

B. 研究方法

福井大学医学部附属病院倫理委員会で承認された研究計画書の内容は、昨年度の分担研究報告書に記載したので、そちらを参照いただきたい。以下にその概略のみを記載する。

研究デザイン

- ・ 侵襲の有無：侵襲なし
- ・ 介入の有無：介入なし
- ・ 研究の種類：レジストリ研究

研究の概要

国内の SSc の診療拠点である多施設を受診した SSc 患者を対象とした前向きコホート研究である。登録要件を満たした被験者の臨床情報を、各施設の症例登録ファイル (別添資料 1) に初回登録時、その後は 1 年ごとにデータを記入する。得られた臨床情報は各施設で保管いただくが、1 年毎に福井大学医学部皮膚科学教室に送付いただき、同教室で保管する。蓄積された臨床データの総合的解析は 1 年後、3 年後、5 年後、10 年後などに適宜行う。内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的に解析し、予後を予測しうる因子の抽出を試みる。治療とこれら臨床指標との相関を検討することによって、治療の有効性、治療の反応性を予測しうる因子の抽出なども明らかにする。

研究対象者および選択・除外基準

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- ① 年齢：不問。

- ② 性別：不問。
- ③ 入院／外来：不問。
- ④ 承認日～2030年12月31日に当施設を受診し、SScと診断された患者。
- ⑤ 発症（レイノー現象以外のSScの症状の出現）後3年以内。
- ⑥ dcSScまたはILDあり。
- ⑦ 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人または親権者の自由意思による文書同意が得られた患者。

観察・検査項目

- ・ 患者背景：イニシャル、年齢、性別、罹病期間
- ・ Modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) とそれに基づく subset 分類
- ・ 自覚症状・他覚所見の確認：問診等により確認する。症状日誌がある場合は参考にする。
- ・ 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、赤沈
- ・ 血液生化学検査：CRP、KL-6、SP-D、疾患特異抗体
- ・ 胸部 X 線
- ・ 心電図
- ・ 肺機能検査
- ・ 心臓超音波検査
- ・ 胸部 CT 検査

評価項目（エンドポイント）

主要評価項目（Primary endpoint）

- ・ 追跡期間中の mRSS の変化
- ・ 追跡期間中の FVC や DLco の変化

副次的評価項目（Secondary endpoint）

- ・ 追跡期間中の各臓器病変の変化
- ・ その後の mRSS、FVC、DLco の変化を予測する指標の検索

統計解析方法

前向きコホート研究を行う。将来の mRSS、FVC、DLco の変化を予測する指標の検索においては、多変量解析を行う。

倫理面への配慮

本研究は、新たに試料を取得することなく、既存の情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開（医学研究支援センターホームページへの掲載）し、研究が実

施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

共同研究施設

- ・ 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
- ・ 東京大学医学部附属病院皮膚科
- ・ 筑波大学医学医療系皮膚科
- ・ 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科
- ・ 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学
- ・ 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
- ・ 筑波大学医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学
- ・ 和歌山県立医科大学皮膚科
- ・ 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学
- ・ 東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座
- ・ 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学
- ・ 熊本大学病院皮膚科・形成再建科
- ・ 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学
- ・ 福島県立医科大学医学部皮膚科学講座
- ・ 大阪大学大学院医学系研究科血管作動温熱治療学共同研究講座
- ・ 藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学
- ・ 北里大学医学部 膠原病・感染内科学/北里メディカルセンター リウマチ・膠原病内科

C. 研究成果、D. 考察

2021年の1月1日から12月31日までに45例が登録され、性別では男性が18例（40%）、女性27例（60%）であった。通常、SScの男女比は1:10程度であることが知られているが、男性例では重症例が多いことを反映してものと思われる。平均年齢は56.9±14.0歳で、罹病期間は12.0±8.3ヶ月であった。

自己抗体は、抗トポイソメラーゼ I 抗体が20例（44.4%）、抗RNAポリメラーゼ III 抗体が9例（20%）、抗セントロメア抗体が3例、抗U1 RNP 抗体が1例で陽性であった。抗トポイソメラーゼ I 抗体や抗RNAポリメラーゼ III 抗体は、dcSScの症例が多く、ILDの頻度も高いために、本研究の登録例で割合が高かったものと考えられる。

MRSSは15.6±9.4点で、32例がdcSSc（71.1%）、13例がlcSSc（28.9%）に分類された。lcSSc13例については、皮膚硬化は軽いものの、間質性肺炎があるために登録対象となったものである。

CTにてILDが35例（77.8%）に認められ、KL-6は948.7±836.9 U/ml、SP-Dは218.6±150.4 ng/mlと

ILD マーカーはいずれも上昇していた。%VC は 90.2 ± 23.0、%DLco は 68.6 ± 22.7 と、特に%DLCo の低下が目立った。%DLco の低下に続く%VC の低下に注意して観察する必要がある。

肺高血圧症が、右心カテーテルで確定診断された症例はなかった。肺高血圧症があっても右心カテーテルが施行されていない症例が含まれている可能性は否定できないが、発症早期の出現は稀と考えられる。1例ではSScによると思われる心臓病変を認めた。

上部消化管病変は27例(60%)、下部消化管病変は3例でみられた。腎臓病変が2例で認められている。上部消化管病変は早期から高率にみられ、腎臓病変は低頻度であるが早期に多い病変である。

関節炎が7例(15.6%)、筋炎が2例にみられており、これらも活動性の強い症例に多い病変と考えられる。

爪郭部の毛細血管異常は30例(66.7%)、爪郭部以外の毛細血管拡張は11例(24.4%)に認められた。手指潰瘍は6例(13.3%)にみられている。爪郭部の毛細血管ループの拡張(巨大毛細血管)や毛細血管ループの減少・消失はSScに特異的な所見であり、レイノー現象とともに早期からみられることから、早期診断に有用とされる。爪郭部以外の毛細血管拡張や手指潰瘍は、それよりも頻度は低く、出現も遅いと考えられるが、登録例の中では少なくなかった。登録対象となる重症例では、血管障害の進行が速いことを示唆していると考えられた。

血液検査における炎症マーカーとしては、赤沈は19.4 ± 16.9 mm/hr、CRPは0.31 ± 0.56 mg/Lであった。以前にKuwanaら⁸⁾は、発症早期の強皮症において、初回登録時の赤沈の亢進が1年後のMRSSの進行と関連したことを報告している。

治療に関しては、副腎皮質ホルモンを使用されている症例が20例(44.4%)であった。免疫抑制薬としては、シクロフォスファミドが7例(15.6%)、アザチオプリンが1例、ミコフェノール酸モフェチルが1例で使用されていた。ILDに用いられる抗線維化薬のニンテダニブは1例で処方されていた。生物学的製剤では、抗IL-6受容体抗体のトシリズマブが3例、抗CD20抗体のリツキシマブが2例、抗IL-17受容体抗体(治験薬)が2例で投与されていた。末梢循環改善薬の中では、プロスタサイクリン薬が7例(15.6%)、ユベラないしユベラニコチネートが5例、アスピリンが2例、アンブラグが2例、可用性グアニル酸シクラーゼ刺激薬が2例、ホスホジエステラーゼ5阻害薬が2例、エンドセリン受容体拮抗薬が1例、シロスタゾールが1例で使用されていた。

問題となる有害事象は報告されていない。なお、1例は登録8ヶ月後に肺小細胞癌で死亡した。

E. 結論

国内の多施設共同で、発症早期のSScのレジストリ登録を開始し、1年間で45例が登録された。それらの症例は、日本人SScの発症早期の症例の特徴を反映しているものと思われた。以前の調査と比べ、副腎皮質ホルモンの使用頻度が減り、生物学的製剤や分子標的薬の使用頻度が多い印象であった。今後、新規の症例や1年ごとの経過の登録を追加していき、臨床経過の解析を行っていききたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

<文献>

- Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.
- Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3: e489.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5.
- Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1207-18.
- Maurer B, Graf N, Michel BA, Müller-Ladner U, Czirják L, Denton CP, Tyndall A, Metzger C, Lanius V, Khanna D, Distler O; EUSTAR co-authors. Prediction of

worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1124-31.

7. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J,

Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Pope JE, Denton CP, Khanna

D, Distler O; EUSTAR Collaborators. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):648-656.

8. Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, et al. Initial predictors of skin thickness progression

in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicentre prospective cohort in Japan. *Mod Rheumatol.* 2021;31(2):386-393.

全身性強皮症患者における早期心筋傷害と肺病変の相関に関する研究

| | | |
|-------|-------|------------------------------|
| 研究分担者 | 波多野 将 | 東京大学大学院医学系研究科高度心不全治療センター 准教授 |
| 研究分担者 | 浅野 善英 | 東北大学医学部附属病院皮膚科 教授 |
| 研究協力者 | 山本 拓也 | 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 大学院生 |
| 研究協力者 | 上原 雅恵 | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教 |
| 研究協力者 | 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 |

研究要旨

54人のSSc患者(dcSSc:lcSSc=28:26)に対し、心臓MRI及び胸部CTを施行し、心筋傷害及び肺病変の評価を行った。この結果、心臓MRIにおいて、心臓の容積や収縮能についてはILDの有無別で差がなかったが、中隔基部におけるNative T1値についてはILDありの群で有意に高値であった(1336.1±71.2 vs 1300.0±46.8 ms, p=0.031)。また、Native T1値はMLAと有意な正の相関があり(r=0.302, p=0.028)、歪度及び尖度は有意な負の相関を認めた(順にr=-0.307, p=0.025, r=-0.301, p=0.029)。さらに、ILDありの群では、Native T1値はBNPと有意な正の相関を認めた(r=0.606, p=0.002)。多変量解析では、ILDの存在が、Native T1値が第3四分位数以上となることの唯一の独立した予測因子であった。以上より、ILDを有する症例ではNative T1値が高値となり、潜在的な心筋傷害を有している可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)患者における心筋障害を評価する方法として、近年心臓MRI検査による心筋評価が注目されている。以前我々は、SSc患者において、dcSScの患者においてlcSSc患者に比して心臓造影MRIにおけるNative T1値が有意に高値であり、かつdcSSc患者におけるNative T1値がE/e'やBNPと有意な相関を認めることを報告した。しかし、SSc患者において早期心筋傷害と肺病変の間に関連があるかどうかはいまだ明らかでない。そこで今回我々は、SSc患者において心臓MRIで評価した心筋傷害と胸部CTで評価した肺病変の間に関連があるかどうかを検討することとした。

B. 研究方法

54人のSSc患者(dcSSc:lcSSc=28:26)に対し、心臓MRI及び胸部CTを施行し、心筋傷害及び肺病変の評価を行った。心臓MRIは3.0Tのものを使用し、T1マッピング及びT2マッピング、さらにはECV(extracellular volume)の計測を行った。胸部CTにおいては、下肺野のレベルで濃度ヒストグラムパラメーター(MLA(mean lung attenuation), 歪度, 尖度)の計測を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においては通常臨床で行う検査結果を用いたため書面による同意取得は省略したが、東京大学医学部附属病院循環器内科ホームページ内でオプトアウト形式により研究内容を公開している。

C. 研究結果

54人中24人が間質性肺炎(ILD)を有していた。ILDの有無別の心臓MRI所見は表1に示した通りで、心臓の容積や収縮能については両群で差がなかったが、中隔基部におけるNative T1値についてはILDありの群で有意に高値であった(1336.1±71.2 vs 1300.0±46.8 ms, p=0.031)。また、中隔基部におけるNative T1値はMLAと有意な正の相関があり(r=0.302, p=0.028)(図1)、歪度及び尖度は有意な負の相関を認めた(順にr=-0.307, p=0.025, r=-0.301, p=0.029)(図2)。さらに、ILDありの群では、中隔基部におけるNative T1値はBNPと有意な正の相関を認めた(r=0.606, p=0.002)(図3)。多変量解析では、ILDの存在が、Native T1値が第3四分位数以上となることの唯一の独立した予測因子であった(表2)。

D. 考察

本研究では、ILDを有する症例の方がNative T1値が高値となり、潜在的な心筋傷害を有している可能性があることが示唆された。一般に、ILDを合併することの多いdcSScの方が、lcSScよりも早期に心筋障害を呈するとされるが、本研究の結果もこれを支持するものと考えられる。今回の研究的では心機能そのものはILDの有無により差を認めなかったが、Native T1値が高い症例において、経時的に心機能に変化が生じるかどうかについては今後の検討課題である。

E. 結論

ILDを有する症例ではNative T1値が高値となり、潜在的な心筋傷害を有している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

86th Annual Meeting of Japanese Circulation Society. Munkhtuul Purevsuren, Masae Uehara, Masato Ishizuka, Rie Kishikawa, Nobutaka Kakuda, Taeko Tsuji, Tadashi Yamazaki, Masaru Hatano and Issei Komuro

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. 間質性肺疾患(ILD)の有無別の心臓MRI所見

| | ILD(-) (n=30) | ILD(+) (n=24) | p value |
|---------------------------------|---------------------|--------------------|---------|
| 左心及び右心機能 | | | |
| 左室駆出率 (%) | 59.9±7.5 | 59.3±10.9 | 0.818 |
| 左室拡張末期容積係数 (mL/m ²) | 69.8±9.9 | 70.5±19.2 | 0.850 |
| 左室収縮末期容積係数 (mL/m ²) | 28.2±7.6 | 29.5±13.8 | 0.677 |
| 左室重量係数 (g/m ²) | 40.6±8.1 | 43.0±15.9 | 0.477 |
| 左房容積係数 (mL/m ²) | 14.1±3.3 | 15.1±4.8 | 0.366 |
| 右室駆出率 (%) | 52.7±6.3 | 50.0±10.3 | 0.238 |
| 右室拡張末期容積係数 (mL/m ²) | 66.5±13.1 | 76.0±23.9 | 0.071 |
| 右室収縮末期容積係数 (mL/m ²) | 31.7±8.4 | 39.3±23.2 | 0.104 |
| 右房容積係数 (mL/m ²) | 11.3±2.6 | 12.6±3.1 | 0.113 |
| 遅延造影 (+), n (%) | 2 (6.6%) | 3 (12.5%) | 0.557 |
| パラメトリックマッピング(中隔基部) | | | |
| Native T1 (ms) | 1300.0±46.8 (29/30) | 1336.1±71.2 | 0.031 |
| Post contrast T1 (ms) | 601.0±40.7 (29/30) | 624.7±63.0 (21/24) | 0.117 |
| Extracellular volume (%) | 30.9±3.2 (28/30) | 33.0±4.2 (21/24) | 0.059 |
| Native T2 (ms) | 49.1±2.4 (29/30) | 50.0±3.4 (21/24) | 0.431 |

表2. 中隔基部におけるextremely high native T1値(注)の予測因子

| | Odds ratio | CI 95% | p value |
|-----|------------|--------------|---------|
| 年齢 | 0.998 | 0.936-1.063 | 0.943 |
| 女性 | 0.868 | 0.117-6.431 | 0.890 |
| 高血圧 | 1.829 | 0.287-11.641 | 0.522 |
| ILD | 9.056 | 1.714-47.845 | 0.009 |

(注) native T1値が第3四分位以上のものをExtremely high native T1と定義

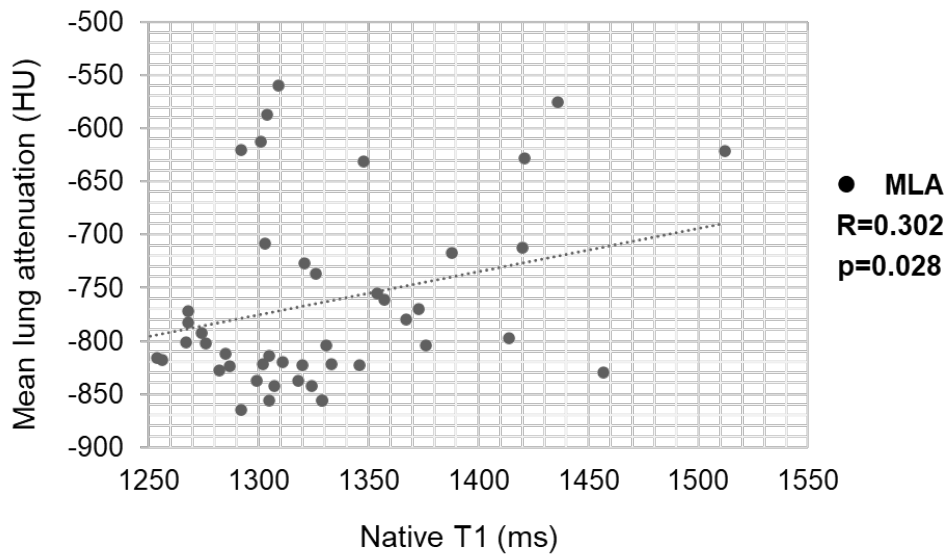


図1. 中隔基部におけるNative T1値とMean lung attenuationとの相関

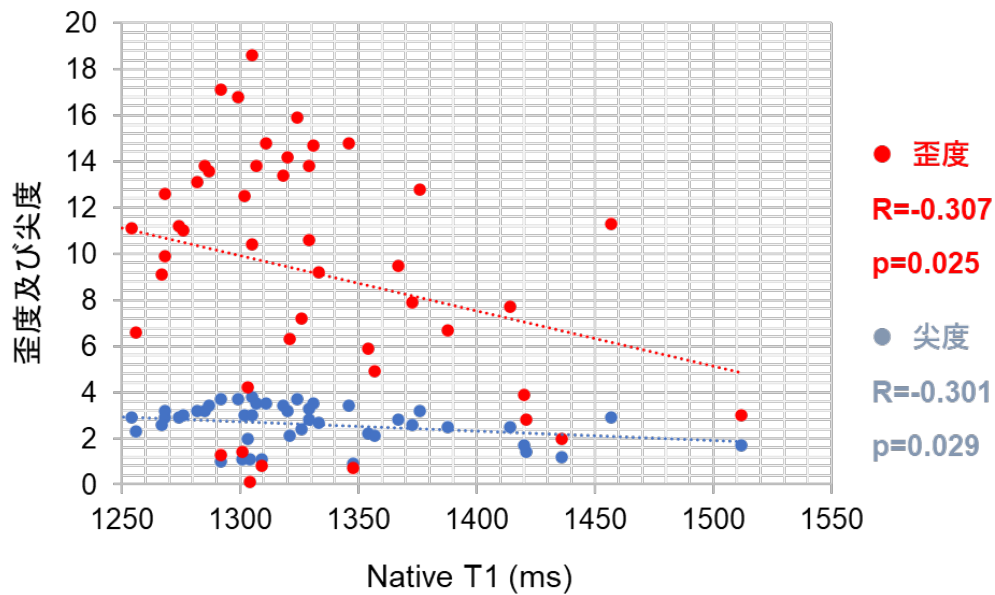


図2. 中隔基部におけるNative T1値と歪度, 尖度との相関

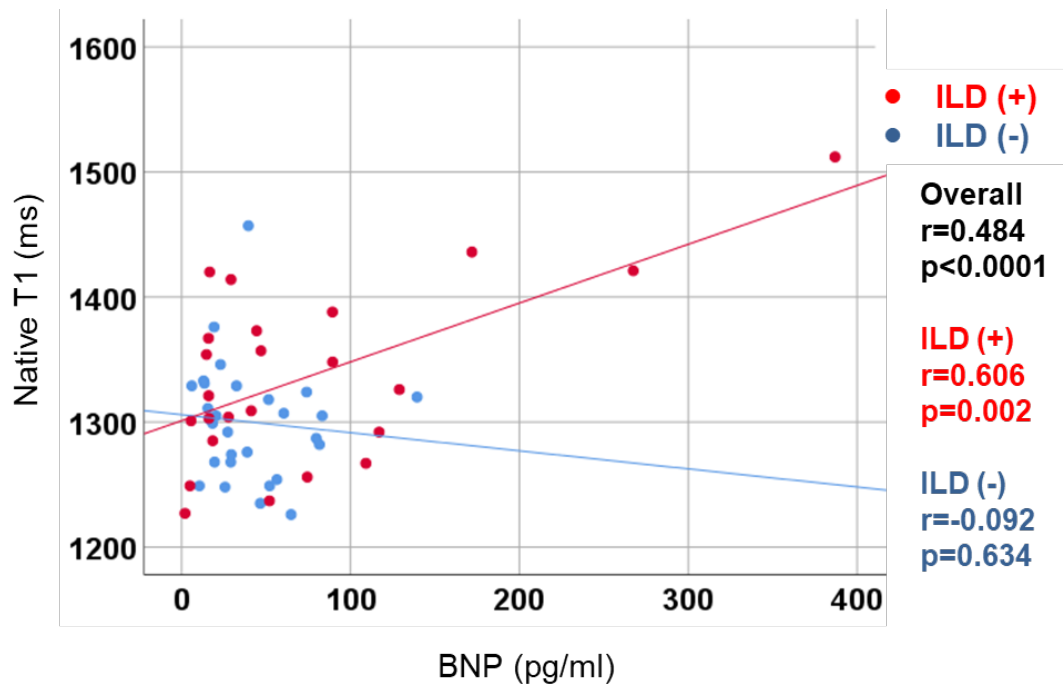


図3. 中隔基部におけるNative T1値とBNP値との相関

小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査2

| | | | |
|-------|--------|---------------------------------|------|
| 研究分担者 | 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 |
| 研究分担者 | 川口 鎮司 | 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科 | 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 | 植田 郁子 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 | 特任講師 |
| 研究協力者 | 宮前 多佳子 | 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター・小児リウマチ科 | 准教授 |
| 研究協力者 | 金子 詩子 | 新潟大学小児科 | 病院講師 |
| 研究協力者 | 清水 正樹 | 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 | 講師 |
| 研究代表者 | 藤本 学 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 | 教授 |

研究要旨

本邦における小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症の疫学的データは乏しいことから、有病率や臨床像、治療内容、予後を明らかにすることを目的に全国疫学調査を計画した。令和2年度は患者数の把握を目的とした一次調査と臨床像の把握を目的とした二次調査の調査票を作成し、令和3年度は一次調査と二次調査を実施した。一次調査は3005施設に調査票を送付し1842施設から回答を得た。有患者施設数、患者数は全身性強皮症が114施設、198例、限局性強皮症が129施設、371例であった。有患者施設200施設に二次調査の調査票を送付したところ132施設から回答を得た。令和4年度は二次調査結果について検討する予定である。

A. 研究目的

全身性強皮症は皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする自己免疫疾患である。好発年齢は30～50代で男女比は1：9と女性に多い。全身性強皮症は小児期にも発症するが、小児期発症例は稀であるため、有病率や臨床像、予後は不明な点が多い。

限局性強皮症は、限局した皮膚および皮下脂肪織の線維化と萎縮を特徴とする。深部軟部組織や骨、関節にまで病変が及ぶことがあり、関節拘縮による機能障害や患側の骨の成長障害により健側との脚長差が生じるなど、小児特有の問題が存在する。また、機能障害以外にも、皮膚の萎縮や陥凹など整容的な問題がある。小児において限局性強皮症は全身性強皮症より頻度が高いと考えられているが、患者数や臨床的特徴を検討した全国規模の調査は乏しい。

本研究では小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症について、本邦における有病率や臨床像、治療、予後を明らかにすることを目的とする。さらに、結果をもと

に小児期発症の全身性強皮症と限局性強皮症に対する適切な治療選択や管理方針の確立と予後の改善を目指す。

B. 研究方法

1) 研究のデザイン

本研究は後ろ向き観察研究であり、疫学的頻度調査と既存の情報を用いた臨床医へのアンケート調査により行った。本研究は厚生労働省の難治性疾患政策研究事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究」の分担研究として行われ、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班と連携して行う全国疫学調査である。

2) 対象

- ① 2016年1月1日～2020年12月31日に受診歴のある、18歳未満で発症した全ての年齢の全身性強皮症、

限局性強皮症の通院・入院患者（初診、再診は問わない）を対象とした。

- ② 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者を除外した。

3) 方法

- ① 本研究は「全国疫学調査マニュアル」に従い施行した。アンケートは一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成された。
- ② 調査対象診療科は、小児科、皮膚科、内科（膠原病内科、リウマチ内科）とした。各診療科それぞれを、全国病院データをもとに病床数により層別化した。大学病院・こども病院・500床以上の病院層は100%の抽出率、400～499床の病院層は80%、300～399床の病院層は40%、200～299床の病院層は20%の抽出率とし、全体で20%の抽出率とした（無作為抽出）。疾患の特殊性より、199床以下の病院層は調査対象としなかった。この抽出作業は自治医科大学の研究室にて行い、3005施設を選定した。
- ③ 一次調査の対象患者は2016年1月1日から2020年12月31日に対象施設を受診した全患者（入院・外来、新規・再来のすべて）を対象とした。この調査では、患者の数のみ（男女別）を把握した。はがきで対象施設となる医療機関（協力機関）へ送付し回収した。患者数1以上の対象施設に順次、二次調査票を発送した。
- ④ 返送された調査票は京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 大阪研究室内のデータセンターに集積し、データはExcelファイルへパスワードを設定した上でデータ集積施設から研究事務局にE-mailにて送付した。

4) 研究・調査項目

一次調査と二次調査は互いに独立した調査とした。一次調査では患者の数だけを把握する目的で実施するため（患者個人を対象とした調査ではない）、倫理指針が適用される調査ではない。一方で、二次調査は診療録の情報をベースにしたアンケート調査であり、倫理指針が適用される。

5) 測定スケジュール

一次調査票は送付2か月後を目処に回収した。未回収施設には3か月後に一次調査再依頼状を送付し督促を行った。一次調査票が返送された施設から順に二次調査票を発送した。

6) 解析の概要

- ① 主要評価項目：一次調査による18歳未満発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国頻度推定値
- ② 副次評価項目：二次調査の項目すべてを評価項目とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、オプトアウト（拒否できる権利を保障）で同意を得たこととした。本研究は「既存試料・情報を自機関利用又は他機関へ提供、他機関から取得する場合」に相当する。本研究で扱うデータは、一次調査・二次調査ともに匿名化された患者情報（既存情報）なので、インフォームド・コンセントの手続きを簡略化できると考えた。ただし、新医学系指針第5章第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3) 他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象に通知あるいは公開した。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとした。

研究の目的を含む研究の実施についての情報を大阪大学医学部附属病院のホームページに掲載することで研究対象者に拒否をする機会を与えた。その情報公開用文書は、大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で承認を得たものを使用した。

C. 研究結果

1) 全身性強皮症対する一次調査

表1に全身性強皮症に対する一次調査の結果を示す。3005施設に調査票を送付し、1842施設（61.3%）から回答を得た。1例以上の症例があったのは114施設で、回答のあった1842施設に対する割合は6.2%であった。114施設における総患者数は198例であり、診療科別の検討では、内科が24施設37例（1施設あたり1.5例）、小児科が32施設50例（1施設あたり1.6例）、皮膚科が37施設79例（1施設あたり2.1例）、リウマチ科が21施設32例であった（1施設あたり1.5例）。

2) 限局性強皮症対する一次調査

表2に限局性強皮症に対する一次調査の結果を示す。全身性強皮症と同様、3005施設に調査票を送付し1842施設（61.3%）から回答を得た。1例以上の症例があったのは129施設で、回答のあった1842施設に対する割

合は7%であった。129施設における総患者数は371例であり、全身性強皮症の1.9倍だった。診療科別の検討では、内科が10施設17例（1施設あたり1.7例）、小児科が26施設54例（1施設あたり2.1例）、皮膚科が85施設289例（1施設あたり3.4例）、リウマチ科が8施設11例であった（1施設あたり1.4例）。

3) 二次調査

2021年12月末における二次調査の結果を表3に示す。200施設に調査票を送付し、132施設（66%）から回答を得た。診療科別では、内科が18施設、小児科が33施設、皮膚科が64施設、リウマチ科が17施設であった。なお、二次調査結果については現在解析中である。

D. 考察

小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症を対象とした大規模な疫学調査は本邦で実施されておらず、有病率や臨床像、治療、予後について不明な点が多い。小児期発症の全身性強皮症は稀であり、症例報告あるいは少数例を対象とした検討では、全体として予後は良好であるものの、心臓合併症のため予後が不良である一群が存在することが報告されている。一方、限局性強皮症は長期間の診療を要する症例があるものの、小児慢性特定疾患の対象外であるため疫学的データが乏しく、治療法も確立されていない。そのため、小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症の現状と問題点を把握することは必須である。

3005施設に一次調査票を送付したところ、60%以上の1842施設から回答を得た。これらの施設は200床以上の中規模～大規模医療機関であるにもかかわらず、小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症を経験したのはそれぞれ114施設、129施設といずれも10%に満たず、患者は限られた医療機関で診療をうけていることが明らかになった。診療科別の検討では、全身性強皮症は皮膚科で診療を受けている患者がやや多いものの診療科による特段の偏りはみられなかったが、限局性強皮症では78%の患者が皮膚科で診療を受けており、診療科による偏りがあった。1施設当たりの患者数は全身性強皮症、限局性強皮症とも診療科を問わず1～3例程度であり、1施設当たりの患者数は少数であることが明らかになった。小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症は限られた医療機関で診療されており、それらの限定された医療機関でも1施設当たりの症例数は稀少である。したがって、多くの医療機関では症例を蓄積して疾患の全体像を把握することが難しいと考えられた。

一次調査で有症例と回答した施設を対象に二次調査を実施したところ132施設から回答を得た。二次調査では臨床的特徴、検査所見、治療内容、予後を含めた経過について詳細な項目を調査しており、本邦における小児期発症の全身性強皮症および限局性強皮症の現状が明らかになることが期待される。

E. 結論

小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査を計画し、一次調査と二次調査を実施した。次年度は二次調査結果について検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

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. 全身性強皮症に対する一次調査結果

| | A:送付 施設数 (施設) | B:返却 施設数 (施設) | C:宛所なし (施設) | D:返却割 合 B/(A-C) | E:有患者 施設数 (施設) | F:無患者 施設数 (施設) | 患者数 (人) | 無回答 (施設) |
|-------|---------------------|---------------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------|-------------|
| 内科 | 1147 | 578 | 3 | 0.51 | 24 | 551 | 37 | 3 |
| 小児科 | 733 | 553 | 9 | 0.76 | 32 | 518 | 50 | 3 |
| 皮膚科 | 814 | 508 | 7 | 0.63 | 37 | 470 | 79 | 1 |
| リウマチ科 | 311 | 203 | 0 | 0.65 | 21 | 181 | 32 | 1 |
| 合計 | 3005 | 1842 | 19 | 0.62 | 114 | 1720 | 198 | 8 |

表 2. 限局性強皮症に対する一次調査結果

| | A:送付 施設数 (施設) | B:返却 施設数 (施設) | C:宛所なし (施設) | D:返却割 合 B/(A-C) | E:有患者 施設数 (施設) | F:無患者 施設数 (施設) | 患者数 (人) | 無回答 (施設) |
|-------|---------------------|---------------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------|-------------|
| 内科 | 1147 | 578 | 3 | 0.51 | 10 | 565 | 17 | 3 |
| 小児科 | 733 | 553 | 9 | 0.76 | 26 | 524 | 54 | 3 |
| 皮膚科 | 814 | 508 | 7 | 0.63 | 85 | 422 | 289 | 1 |
| リウマチ科 | 311 | 203 | 0 | 0.65 | 8 | 194 | 11 | 1 |
| 合計 | 3005 | 1842 | 19 | 0.62 | 129 | 1705 | 371 | 8 |

表 3. 二次調査結果

| | 送付施設数 (施設) | 返却施設数 (施設) | 返却割合 |
|-------|---------------|---------------|------|
| 内科 | 33 | 18 | 0.55 |
| 小児科 | 48 | 33 | 0.69 |
| 皮膚科 | 93 | 64 | 0.69 |
| リウマチ科 | 26 | 17 | 0.65 |
| 合計 | 200 | 132 | 0.66 |

多施設患者登録システムによる、全身性強皮症の臨床像、自然経過、 進行予測、病因、治療反応性の解析

研究分担者 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 特任准教授

研究分担者 長谷川 稔 福井大学学術研究院医学系部門医学領域感覚運動医学講座皮膚科学分野 教授

研究代表者 藤本 学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室 教授

研究要旨

国内の全身性強皮症（systemic sclerosis ; SSc）の診療拠点である多施設を受診した SSc 患者を対象とした前向きコホート研究である。登録要件を満たした被験者の臨床情報を、症例登録ファイルに初回登録時、その後は1年ごとにデータを記入する。得られた臨床情報は本施設で保管し、1年毎に福井大学医学部皮膚科学教室に送付する。蓄積された臨床データの総合的解析は1年後、3年後、5年後、10年後などに適宜行う。内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的解析し、予後を予測しうる因子の抽出を試みる。治療とこれら臨床指標との相関を検討することによって、治療の有効性、治療の反応性を予測しうる因子の抽出なども明らかにする。

A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis ; SSc）は皮膚のみならず、全身の諸臓器の線維性変化と血管障害を特徴とする慢性疾患であり、厚生労働省の指定難病とされている。現在患者数は本邦で2万人以上と推計されている。強い皮膚硬化による関節拘縮、重度の臓器病変、指尖潰瘍などは、身体機能を大きく損なう。また、間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILD）、肺動脈性肺高血圧症、心筋病変、腎クリーゼ、消化管病変などから、予後不良の症例も少なくない。SScに伴うILDに対して抗線維化薬であるニンテダニブが承認されたが、適応症例や使用時期についての明確な基準はなく、SSc全体の治療法は確立されていない。

SScは、皮膚硬化の範囲によって、四肢末端や顔面に限局する limited cutaneous SSc (lcSSc) と四肢近位や体幹にも及ぶ diffuse cutaneous SSc (dcSSc) の2型に大きく分類される。lcSScは年余にわたって緩徐にしか皮膚硬化が進行しないが、dcSScでは発症から3年

以内などの早期に皮膚硬化や間質性肺炎に代表される重篤な内臓病変が進行しうる。このため、臨床上問題となることが多いのは、発症3年以内の早期で、かつdcSScあるいはILDを有するSScである。

欧米において早期 SSc の臨床経過を追跡した検討は多数みられるものの、SScの臨床症状やその経過は、人種によって異なることを示唆する報告が少なくなく、本邦の SSc 患者にそのまま当てはめることは必ずしも適切ではない。しかしながら、本邦 SSc 患者については過去にいくつかの疫学的研究がなされているものの、その予後、自然経過、進行の予測因子などを詳細に長期に解析した報告は乏しいのが現状である。

本邦 SSc 患者における臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などの解析を行うことを目的とする。毎年各施設を受診した新規患者を登録し、主要な臨床症状、検査結果、治療内容などを詳細に収集する。そして、登録患者について1年に一度ずつ同様の臨床情報を10年間収集する。研究結果は1年後、3年後、5年後、10年

後などに適宜解析を行う。本研究によって、本邦 SSc の自然経過、進行や予後を規定する因子、治療反応などの詳細な臨床症状の把握が期待される。さらに、これにより早期診断、早期治療、予後の予測、適切な治療の選択が可能になると考えられる。

B. 研究方法

1. 方法

SSc 患者を対象とした前向きコホート研究である。後述の登録要件を満たした被験者の臨床情報を、症例登録ファイルに初回登録時、その後は1年ごとにデータを記入し福井大学医学部皮膚科学教室へ報告する。得られた臨床情報は本施設で保管する。

内容としては、各年度における各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などを明らかにする。また、予後とこれら臨床指標との相関を統計学的解析し、予後を予測しうる因子の抽出を試みる。治療とこれら臨床指標との相関を検討することによって、治療の有効性、治療の反応性を予測しうる因子の抽出なども明らかにする。

2. 登録要件

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

- ①年齢：不問。
- ②性別：不問。
- ③入院／外来：不問。
- ④承認日～2030年12月31日に当施設を受診し、SSc と診断された患者。
- ⑤発症（レイノー現象またはSScの他の症状の出現）後3年以内。
- ⑥dcSSc またはILDあり。
- ⑦本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人または親権者の自由意思による文書同意が得られた患者。

（倫理面への配慮）

口頭および文書にて説明を行い、同意書を取得する。個人名と検体および診療情報を結びつけられないよう、匿名化を行う。また同意の撤回が可能である旨を説明する。

C. 研究結果

福井大学で承認された、研究計画書、同意書を元に熊本大学での研究計画書、同意書を作成し、倫理委員会へ申請を行った。

D. 考察

すでに疾患の説明を受け、病名が本人に告知されている SSc 患者を被験者とする。登録例は熊本大学皮膚科で毎年約3例、10年間の累積で30例を目標としている。多施設で各種臨床症状、検査所見、内臓病変の有無、重症度の解析、これら臨床指標の経時的変化の解析、さらに累積的な解析を行うことによって、日本人 SSc 患者での臨床像、自然経過、進行予測、治療反応性などが明らかになる。さらに、これにより病因の解明、早期診断、早期治療、予後の予測、適切な治療の選択が可能になると期待される。

E. 結論

本邦の多施設で、同じ形式の症例登録ファイルを用いた観察研究を行う。

F. 健康危険情報

本研究は既存の試料や情報を用いる研究のため、健康危険の発生はない。

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

特記なし

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」における 「皮膚硬化」の改定に関する研究

研究分担者 茂木 精一郎 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者 山本 俊幸 福島県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目におけるガイドラインの改定を進めている。新たな項目を追加し全部で18のClinical questionを策定した。日本図書館協会による文献検索を活用して文献レビューを行い、推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説の素案を作成した。また、診療アルゴリズムの改定版も作成した。今後、全体会議にて意見を交換し、さらなる追加、修正をおこなう。

A. 研究目的

前回(2016年)の「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の改定後に数多くの新たな治療法や評価法などの知見が報告されている。そのことを考慮して、より分かりやすく、診療に役に立つ情報を提供する目的で「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の改定を開始した。我々は「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目におけるガイドラインの改定を担当した。前回の改定後に報告された新たな治療法や評価法などを検索し、より分かりやすく、診療に役に立つ情報を含めた全部で18の新たなClinical questionを策定した。今回は策定したClinical questionに対する推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説の素案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

前回の本ガイドラインで設定したCQを吟味し新たな設問も加え、18のClinical questionを策定した。日本図書館協会による文献検索を活用して文献レビューを行い、Clinical questionに対する推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説の素案を作成した。日本図書館協会検索した2021年6月分までを原則採用期間都とし、それ以降に発行されたものに関しては重要な文献であれば引用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、群馬大学附属病院研究倫理委員会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

新たに策定した「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目のClinical questionを下記に示す。

- CQ1 皮膚硬化によって生じる症状は何か？
- CQ2 全身性強皮症と鑑別を要するものは何か？
- CQ3 modified Rodnan total skin thickness score(以下 mRSS)は皮膚硬化の判定に有用か？
- CQ4 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか？
- CQ5 皮膚硬化に有用な外用療法はあるか？
- CQ6 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ7 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ8 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？
- CQ9 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

か？

- CQ10 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？
CQ11 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？
CQ12 免疫グロブリン大量静注療法は皮膚硬化の治療に有用か？
CQ13 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？
CQ14 トシリズマブは皮膚硬化の治療に有用か？
CQ15 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？
CQ16 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？
CQ17 血漿交換療法は皮膚硬化の治療に有用か？
CQ18 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

上記の CQ に対し、下記に示すような推奨文と推奨度、エビデンスレベル、解説の素案を作成した。

CQ1 皮膚硬化によって生じる症状は何があるか？

推奨文：手指の屈曲障害（拘縮）、伸展障害、下肢の突っ張り感、手足の皮膚が乾燥・角化、前腕の多毛、仮面様顔貌、開口障害、口囲の皺、顎部の陥凹などがみられる。

推奨度：エビデンスレベル 該当せず

解説：全身性強皮症の皮膚症状は、大きく、皮膚硬化、末梢循環障害・血管症、色素異常（び漫性の色素沈着と部分的な色素脱失）、その他（骨吸収による指の短縮など）、に分けられる。

手指の皮膚硬化が高度になると、屈曲拘縮が生じ、伸展障害、屈曲障害がみられる。下肢の皮膚硬化が高度になると突っ張り感や正座がしにくいなどの症状がみられる。また、手足の皮膚が乾燥、角化してきたり、前腕の多毛がみられることもある。

顔面の皮膚が硬化してくると、表情に乏しくなり（仮面様顔貌）、開口障害などが生じ、口囲の皺や、顎部の陥凹がみられることもある。

CQ2 全身性強皮症と鑑別を要するものは何があるか？

推奨文：palmar fasciitis and polyarthritis syndrome、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema、Wells 症候群、指趾炎、強皮骨膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、generalized morphea、好酸球性筋膜炎、Werner 症候群、POEMS 症候群、scleromyxoedema、成年性浮腫性硬化症、nephrogenic systemic fibrosis、糖尿病による皮膚硬化、慢性移植片対宿主病、ヒトア

ジュバント病、化学物質や薬剤による皮膚硬化、レイノー現象を呈する疾患、などとの鑑別を要する。

推奨度：エビデンスレベル 該当せず

解説：全身性強皮症に類似するいくつかの観点から鑑別に挙がる疾患はいくつもある。

手指の腫脹がみられる疾患としては、palmar fasciitis and polyarthritis syndrome、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)、Wells 症候群（前腕まで腫脹がみられることもある）、指趾炎（乾癬性関節炎やサルコイドーシス、Still 病など）、強皮骨膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、などが鑑別に挙がる。

四肢や体幹の皮膚硬化がみられる疾患としては、generalized morphea、好酸球性筋膜炎、Werner 症候群、POEMS 症候群(Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin change)、Scleromyxoedema、成年性浮腫性硬化症、Nephrogenic systemic fibrosis、糖尿病による皮膚硬化、慢性移植片対宿主病(GvHD)、ヒトアジュバント病などがある。

環境中や仕事で扱う化学物質や、ある種の薬剤によっても強皮症に類似した皮膚硬化が誘導されることがある。化学物質としては、塩化ビニル、エポキシ樹脂、有機溶媒（ベンゼン、トルエン、トリクロロエチレンなど）、シリカなどが以前より知られている。薬剤としては、ブレオマイシン、ペブレオマイシン、シスプラチン、タキソール、タキソテル、ゲムシタビンなどの抗癌剤、ペンタゾシン、最近は免疫チェックポイント阻害剤などが知られている。

レイノー現象は全身性強皮症の初発症状として重要であるが、全身性エリテマトーデスを始めとする他の膠原病でもしばしばみられる。一次性的レイノー病か、膠原病、閉塞性動脈疾患、血管攣縮性疾患、内分泌疾患や悪性腫瘍などに伴う二次性的レイノー現象かを鑑別する必要がある。

CQ3 modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)は皮膚硬化の判定に有用か？

推奨文：mRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。

推奨度：1B

解説：皮膚硬化を正確に定量する方法は確立したものではなく、機器を用いた定量法はこれまでいくつか報告されているが再現性に乏しく、広く普及されたものはない。触診で皮膚硬化を半定量的にスコア化した modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)が国際的

にも広く用いられており、現在最も有用な皮膚硬化の判定方法である¹⁾。これは、身体を17の部位（両手指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背）に分け、皮膚硬化を0～3の4段階で評価する（0=正常、1=軽度、2=中等度、3=高度）。総計は0～51となる。スコアをとる際は、被検者の皮膚を検者の両拇指で挟み、皮膚の厚さと下床との可動性を評価する。皮膚が下床との可動性をまったく欠く場合を3、明瞭な皮膚硬化はないがやや厚ぼったく感じられるものを1とし、その中間を2と判定する。

mRSSによる部位毎の皮膚硬化の判定は以下のように行う。

手指：近位指節間関節（PIP関節）と中手指節間関節（MP関節）の間の指背で評価する。

前腕・上腕：屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価する。

顔：前額部ではなく頬部で評価する。

前胸部：坐位で、胸骨上端から下端まで、胸を含めて評価する。

腹部：背（仰）臥位で、胸骨下端から骨盤上縁までを評価する。

大腿・下腿・足背：背臥位で膝を立てた状態で評価する。

mRSSは検者の主観が入りうる判定法であるが、米国および英国の3施設におけるmRSSの検者間変動では、各施設ではほぼ同程度であったことから、国や施設が異なってもその正確性は維持できると考えられている。また、Clementsらによれば、mRSSの検者間変動が25%、検者内での変動が12%であったと報告されている²⁾。前者は正確性、後者は再現性を示しており、十分許容できる指標と考えられている。

Furstらは、前腕からの皮膚生検の重量は、前腕部の生検部のスキンスコアに相関するのみならず、全身のmRSSとも相関することを報告している³⁾。この結果はmRSSがSScの病理組織学的な線維化を反映することを示しており、mRSSの妥当性を示している。

以上のように、mRSSは国際的な臨床試験にも広く用いられているが、例えば、同じ前腕でも部位によってスコアが異なることがある。そういう場合の評価法には、i)最も高いスコアを採用する(maximum score)、ii)最も代表的な部位のスコアを採用する(representative area)、iii)平均を算出したものを採用する(global average)、の3つがあり、ii)とiii)が推奨されている⁴⁾。

また、Medskerらによる欧米人を対象としたmRSSによる皮膚硬化の重症度分類は、0=normal, 1～14=mild, 15～29=moderate, 30～39=severe, 40以上=endstageとされ

ている⁵⁾。しかしながら本邦においては、全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドラインで、0=normal, 1～9=mild, 10～19=moderate, 20～29=severe, 30以上=very severeとされており、これに従うのが適当であると考えられる。

CQ4 どのような時期や程度の皮膚硬化を積極的な全身療法の適応と考えるべきか？

推奨文：①皮膚硬化出現から6年以内の症例、②急速な（数か月から1年以内）皮膚硬化の進行を認める症例、③浮腫性硬化が主体の症例のうち、②を含む2項目以上を満たす症例を対象とすべきと提案する。

推奨度：2D

解説：SScの皮膚硬化は浮腫期、硬化期、萎縮期という経過をとる。SScは皮膚硬化の範囲によって、四肢近位（上腕、大腿）または体幹に硬化の及ぶdcSScと、四肢遠位（前腕、下腿）および顔面に硬化が限局するlcSScの2型に分類される⁶⁾。dcSSc患者では、発症6年以内に皮膚硬化が進行し、この時期に一致して肺、消化管、腎、心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する。重篤な皮膚硬化の70%が発症3年以内に生じると報告されている。一方、発症6年以降に皮膚硬化が再び悪化することは稀である。これに対してlcSScでは、長期間（数年から数十年）レイノー現象がみられた後に皮膚硬化が緩徐に生じる。従って、進行している時期のdcSScの皮膚硬化が積極的な治療の対象となる。しかしlcSScであっても、進行が急速で今後広範囲に皮膚硬化をきたす可能性がある場合には同様の治療を考慮すべきである。

以上より、①皮膚硬化出現から6年以内の症例、②急速な（数か月から1年以内）皮膚硬化の進行を認める症例、③浮腫性硬化が主体の症例のうち、②を含む2項目以上を満たす症例に、早期に積極的な全身療法を導入すべきと考える。

なお、lcSScで今後広範囲の皮膚硬化をきたすかどうかは、強皮症特異的自己抗体も参考にすべきである^{7,8)}。抗トポイソメラーゼI (Scl-70)抗体や抗RNAポリメラーゼIII抗体が陽性的場合や、抗U3RNP抗体の存在が疑われる場合は、dcSScに進展する可能性が高い。一方、抗セントロメア抗体が陽性的場合にはlcSScのままで皮膚硬化が肘を超えて進行しない可能性が高い。

CQ5 皮膚硬化に有用な外用療法はあるか？

推奨文：皮膚硬化を改善させる外用剤はない。

推奨度：なし

解説：皮膚硬化に対して有効な外用剤はない。Mizutani らは4例のSSc患者に、0.25%トコレチナート軟膏を2～3年間1日2回単純塗布し、うち3例で有効性を認めた⁹⁾。しかし二重盲検プラセボ比較試験での有効性を検討した報告はなく、エビデンスレベルは低い。SScではなくモルフェア・線状強皮症12例では0.005%カルシポトリエン軟膏の単純塗布で3か月後に全例改善したとする報告がある¹⁰⁾。また、カルシポトリオール・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル合剤を6名のモルフェア患者に単純塗布した検討では、3か月後の時点で著明改善1例、改善4例、不変1例であった¹¹⁾。最近の報告では、SSc17例にβカテニン/Wntシグナル伝達を阻害する作用機序を有する外用剤を塗布したが、4週間後ではmRSSの有意な改善はみられず、プラセボとの比較でも差がなかった¹²⁾。

CQ6 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用な場合があり、行うことを提案する。

推奨度：2C

解説：皮膚硬化に対する紫外線療法は、UVBよりも深達性のUVAが用いられてきた。古くはUVA、最近ではUVA1の有用性の報告が、小人数を対象としたcase report, case seriesレベルでみられる。

Psolaren+UVA (PUVA)療法は、psolaren外用または内服後にtopical PUVA, Bath PUVA療法が奏効した報告が散見される。症例数が10例以上の報告を紹介する。

PUVA療法に関しては、Lufthardtら¹³⁾が12名のSSc患者(lcSSc7名、dcSSc5名)にBath PUVA療法を施行し、最小光毒量(minimal phototoxic dose)の25%を32～45回(合計68～151 J/cm²)照射し、9名に皮膚硬化の改善、1例で半年後に皮膚硬化の消失(内服薬との併用あり)、2例で不変であった¹³⁾。また、Usmaniら¹⁴⁾は、12名のSSc患者(lcSSc6名、dcSSc5名)に内服PUVA(8名)、外用PUVA(2名)、Bath PUVA(1名)(1名は不明)を週2回施行した¹⁴⁾。MPDの70%を19～30回(合計17～225.13 J/cm²)照射後、11名で皮膚硬化は改善し、mRSSは平均21.5から14.5へと低下した。

UVA1に関しては、El-Moftyら¹⁵⁾は15名のSSc患者(lcSSc10名、dcSSc5名)にUVA1を5～20 J/cm²で20回照射したが、1例が中等度改善、9例が軽度改善にとどまった¹⁵⁾。Kreuterら¹⁶⁾も18例のSSc患者(lcSSc15例、dcSSc3例)の手指硬化に対し、30 J/cm²を週に4回8週間、ついで週3回6週間の計50回(合計1,500 J/cm²)照射を行い、16例で皮膚硬化が有意に改善し、平均約25%のスコアの改善を認めた¹⁶⁾。Tuchindaら¹⁷⁾は12例の

SSc患者にlow-dose(20-30 J/cm²)からHigh-dose(130 J/cm²)までのUVA1照射を行い、41.7%に中等度改善を認めた¹⁷⁾。Connollyら¹⁸⁾は、16例のSSc患者にUVA1照射を行い、low-dose群(20～40 J/cm²)では5例中1例に改善、medium-dose群(40～80 J/cm²)では6例中5例に改善、high-dose群(80～120 J/cm²)では5例全てに改善がみられた¹⁸⁾。

CQ7 副腎皮質ステロイド内服は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド薬内服は、発症早期で進行している症例においては有用であり、投与することを提案する。

推奨度：2C

解説：SScの皮膚硬化に副腎皮質ステロイド薬内服が有用であるとするエビデンスは少ないが、Sharadaらによる35例を対象とした無作為二重盲検試験では、デキサメサゾン静注パルス療法(月1回100mg、6か月間)の有効性を示した報告がある¹⁹⁾。治療群(n=17)ではmRSSが28.5±12.2から25.8±12.8に低下したが、対照群(n=18)では30.6±13.2から34.7±10.0へ増加したと報告されている。またTakeharaは、対照群のない後ろ向き研究ではあるが、早期の浮腫性硬化を呈し急速に進行している23例に対して低用量のプレドニゾロン(初期量20 mg/日)内服を行った結果、mRSSが20.3±9.3から1年後には12.8±7.0に低下したと報告している²⁰⁾。

このように、副腎皮質ステロイド薬の皮膚硬化に対する有効性を示す十分なエビデンスには欠けるが、発症早期で皮膚硬化が進行している症例に限っては、少なくとも本邦では有効と考えられており、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て推奨度を2Cとした。CQ4に示した、治療の対象となるSSc患者に対して、プレドニゾロン20～30mg/日を初期量の目安として投与する。初期量を2～4週継続し、皮膚硬化の改善の程度を確認しながら、その後2週～数か月ごとに約10%ずつゆっくり減量し、5mg/日程度を当面の維持量とする。皮膚硬化の進行が長期間みられない、あるいは萎縮期に入ったと考えられれば中止してよい。また、副腎皮質ステロイド薬の投与にあたっては、腎クリーゼの発症に十分注意が必要である。

CQ8 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと現在考えられており、投与しないことを提案する。

推奨度：3

解説: D-ペニシラミンは1966年にSScの皮膚硬化を改善すると報告されて以来²¹⁾、その有用性について多くの報告があり²²⁾、SScの治療にしばしば用いられてきた。しかしながら、1999年にdcSSc早期例を対象として、D-ペニシラミンの大量投与群(750~1000 mg/日)と少量投与群(125 mg/隔日)を比較した二重盲検試験の結果では、両群間には皮膚硬化の変化に有意差は認められなかった²³⁾。この試験はプラセボとの比較は施行していないが、D-ペニシラミンは皮膚硬化に有効ではないと考えられるようになった。一方2008年にDerkらは、後ろ向きの無作為コホート研究によって、D-ペニシラミンの有効性を報告している²⁴⁾。しかしD-ペニシラミンは副作用も高頻度にみられ、現在多くの専門家が皮膚硬化に対する有用性に否定的な立場であることから、積極的に使用すべきではないと考える。

CQ9 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文: シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の一つとして考慮することを提案する。

推奨度: 2A

解説: Tashkinらは、シクロホスファミド内服(1 mg/kg/日)は肺線維症に対する多施設二重盲検試験において、12か月後の評価時における皮膚硬化の有意な改善が認められたことを報告している²⁵⁾。シクロホスファミド投与を受けた54例ではmRSSが15.5±1.3から11.9±1.3へと改善したが、プラセボを投与された55例では14.6±1.4から13.7±1.4に変化したのみであった。シクロホスファミド投与群のうち、dcSSc群では21.7±10.1から15.9±11.0と比較的大きな変化が認められたのに対し、lcSSc群では6.1±3.6から5.0±4.3への変化にとどまった。dcSSc群においても、24か月後の時点での評価ではmRSSの有意な改善は認められなくなった²⁶⁾。

145名のSSc患者および142名のSSc患者を対象に行われた大規模試験(SLS-I, SLS-II)では、シクロホスファミド投与群において、12か月後、18か月後、24か月後のいずれにおいてもプラセボ群に比較してmRSSの低下が有意に認められた²⁷⁾。また、HerrickらによるdcSScに対しての前向き観察コホート研究では、シクロホスファミドを経口(1~2 mg/kg/日)または静注(>500 mg/m²、月一度)投与した群(n=65)では、12か月後に免疫抑制薬非投与群と比較し有意にmRSSの改善を認めた²⁸⁾。

シクロホスファミドは主にSScの肺病変に対して用いられるが、皮膚硬化の改善も示されているため、副作用に注意しながら投与してもよいと考える。

CQ10 皮膚硬化に対してメトトレキサートは有用か？

推奨文: メトトレキサート(MTX)を皮膚硬化の治療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: 2, エビデンスレベル:C

解説: MTXに対する二重盲検試験は過去に2報ある。Van den Hoogenらによる29例を対象にした試験では、MTX筋注(15 mg/週, 24週)により皮膚硬化が改善する傾向がみられたが、有意差は認められなかった(p=0.06)²⁹⁾。MTX投与群(n=19)ではmRSSは0.7の低下が認められたが、プラセボ投与群(n=12)では1.2の上昇であった。一方、Popeらによる73例を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、MTX経口投与(10 mg/週, 12カ月)によって医師による総合評価は有意に改善したが、患者による総合評価には有意差がなく、皮膚硬化の改善にも有意差はなかった³⁰⁾。mRSSはMTX投与群(n=35)では27.7±2.4から12カ月後に21.4±2.8に、プラセボ投与群(n=36)では27.4±2.0から26.3±2.1に、それぞれ推移した(p<0.17)。しかしながら、このデータをバイズ統計学によって解析すると、mRSSやその他の指標に関してMTX群において有意な改善が認められた³¹⁾。これらの結果より、2017年の海外の治療ガイドライン(EULAR recommendation)では、発症早期のdcSScの皮膚硬化の治療としてMTXを考慮することが推奨(推奨度A)されている³²⁾。また、海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては、中等度までの皮膚硬化に対してMTXが第一選択として推薦されている。高度の皮膚硬化においてもMMFに次いで推薦されている³³⁾。

しかしながら、MTXでは間質性肺炎を誘発するリスクがあるので、他の治療が無効である例に対しては投与を考慮してもよいが、使用にあたっては注意が必要である。MTXは本症に対する保険適応はない。

CQ11 皮膚硬化に対してその他の免疫抑制薬は有用か？

推奨文: シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を皮膚硬化に対する治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度:

| | | |
|---------|---------------|------------|
| シクロスポリン | 推奨度: 2 | エビデンスレベル:C |
| タクロリムス | 推奨度: 2 | エビデンスレベル:C |
| アザチオプリン | 推奨度: 2 | エビデンスレベル:D |
| MMF | 推奨度: 2 | エビデンスレベル:B |

解説: シクロスポリン内服(2 mg/kg/日)は1年後に皮

膚硬化を改善させたという二重盲検試験が報告されている³⁴⁾。これによれば、mRSSは15.2±2.0から1年後に11.3±1.8 (p=0.008)に改善した。しかしながら、これは単一施設での10例ずつの少人数の試験であり、現時点ではまだその有効性は確立されているとはいえない。一方、シクロスポリン内服によって腎クリーゼが誘発されたという報告や高血圧が高頻度に出現するという報告もあり^{35,36)}、投与に当たっては腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

タクロリムス内服(平均0.07 mg/kg/日)は少人数(8例)のオープン試験のうち4例で皮膚硬化の改善をみたと述べられている³⁶⁾。しかしながら、この報告にはmRSSなどの具体的なデータが示されておらず、詳細が不明である。また、シクロスポリンと同様に腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

アザチオプリンについては、Nadashkevichらはシクロホスファミド(2 mg/kg/日, 12カ月, 続いて1 mg/kg/日, 6カ月)とアザチオプリン(2.5 mg/kg/日, 12カ月, 続いて2 mg/kg/日, 6カ月)を各々30例に投与し、シクロホスファミド投与群ではmRSSの改善が認められたのに対して、アザチオプリン投与群では認められなかった、すなわちシクロホスファミドに対して劣位性が認められたと報告している³⁷⁾。Poormoghimらは、21例にシクロホスファミド(2 mg/kg/日)を、15例にアザチオプリン(1.5-2 mg/kg/日)を投与し、両群とも16週間後にmRSSの有意な変化がみられなかったことを報告している(シクロホスファミド: -1.4±4.5, p=0.16 アザチオプリン: -2.9±3.7, p=0.09)³⁸⁾。

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、皮膚硬化についてはいくつかの報告がある。Derkらのオープン試験では、早期のdcSSc 15例にMMF(1,000 mg/日より開始し2,000 mg/日に増量, 可能なら3,000 mg/日に増量)を12カ月以上にわたって投与し、前向きに観察した³⁹⁾。mRSSは22.4から、6カ月後に13.6、試験終了時に8.4に低下した。Mendozaらは、早期で未治療のSSc 25例にMMFを疾患修飾薬としては単独で使用し(中央値2,000 mg/日)、前向きに観察した。18.2±8.73カ月後にmRSSは24.56±8.62から14.52±10.9へと有意に低下した(p=0.0004)⁴⁰⁾。また、Strattonらは、早期SSc 13例を対象としたパイロット研究で、抗胸腺細胞グロブリン投与後、MMF 0.5 gを1日2回投与で開始し、1 gを1日2回投与に増量して11カ月継続した。この治療によってmRSSが28±3.2から12カ月後には17±3.0と皮膚硬化の有意な改善が認められた(p<0.01)⁴¹⁾。また、Vanthuyneらは、16例に対して、MMFとステロイ

ドパルス、ステロイド少量内服の組み合わせによって、皮膚硬化の有意な改善が得られたと報告している⁴²⁾。一方、Nihtyanovaらは、109例のMMF投与群と63例の他の免疫抑制薬投与群を比較した5年間の経過の後ろ向き研究で、mRSSの変化には差がなかったと述べている⁴³⁾。さらに、Tashkinらは、ランダム化二重盲検試験にてMMF投与がシクロホスファミド投与と同様の皮膚硬化改善効果が得られたことを報告している⁴⁴⁾。63例のMMF投与群と63例のシクロホスファミド投与群を比較したところ、24か月後にmRSSはMMF投与によって71.7% (-4.90)に改善し、シクロホスファミド投与によって73.6% (-5.35)に改善したとしている。Volkmanもランダム化二重盲検試験にてMMF投与がプラセボ群と比較して24か月間にわたってmRSSが有意に改善する(p<0.0001)ことを報告している⁴⁵⁾。海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては、高度の皮膚硬化においては、MMFが第一選択として推薦されている。中等度までの皮膚硬化に対してもMTXに次いで推薦されている³³⁾。なお、シクロスポリン、タクロリムス、およびMMFは本症に対する保険適応はない。

CQ12 皮膚硬化に対して免疫グロブリン大量静注療法は有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではない。

推奨度：5

解説：皮膚硬化に対して免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)の効果を検討した症例やランダム化比較試験が報告されている。Levyらは、3例のdcSScに投与し、全例でmRSSの低下を報告している⁴⁶⁾。Levyらは、15例に投与し、14例で投与後にmRSSが低下(10±5.9の低下, p<0.001)したことを報告している⁴⁷⁾。本邦では、Ihnらの5例のdcSScに対する使用経験で、全例でmRSSが低下したとの報告がある⁴⁸⁾。さらに、Nacciらは7例のSScに投与し、6カ月後にmRSSが29.2±8.3から21.1±4.6に有意に低下し(p<0.005)、関節症状も改善したと報告している⁴⁹⁾。また、Polemanらの後ろ向き研究では、mRSSが投与前の29.6±7.2から6カ月後に24.1±9.6(n=29, p=0.0011)、12カ月後に22.5±10.0(n=25, p=0.0001)、18カ月後に20.6±11.8(n=23, p=0.0001)、24カ月後に15.3±6.4(n=15, p<0.0001)に低下し、12カ月では他臨床試験のコントロール群と比較しても有意な改善がみられた⁵⁰⁾。しかしながら、国内で行われたプラセボ対照ランダム化比較試験(400mg/kg/日×5日間, 単クール投与)では、mRSSの変化はIVIG群で-3.3±4.2であり、プラセボ群の-

4.2±4.6 と比較して有意差はなかった⁵¹⁾。Sanges らも IVIG を使用した 46 例を後ろ向きに検討した結果、皮膚硬化に効果が得られていないことを報告している⁵²⁾。なお、免疫グロブリン大量静注療法は本症に対する保険適応はない。

CQ13 皮膚硬化に対してリツキシマブは有用か？

推奨文：リツキシマブは皮膚硬化に対して有用であり推奨する。

推奨度：1, エビデンスレベル:A

解説：リツキシマブ (RTX) については、最初に報告された Lafyatis らによる 20 例を対象としたオープン試験においては、皮膚硬化の改善は認められなかったと報告されている⁵³⁾。その後、Daoussis らはオープン試験を行い、RTX を 6 カ月間隔で 2 クールの投与を受けた 14 例で、mRSS が 13.5±6.84 (投与前) から 1 年後に 8.37±6.45 へと有意に低下し⁵⁴⁾、4 クールの治療を受けた 8 例で投与前からの mRSS が 2 年後に有意に改善した (4.87±0.83 vs. 13.5±2.42, $p<0.0001$) と報告している⁵⁵⁾。同様に、Smith らは 8 例を対象にしたオープン試験で、RTX を 6 カ月間隔で 2 クール投与し、mRSS が 24.8±3.4 から 24 週後に 14.3±3.5、24 カ月後には 13 へと有意に低下したと報告している⁵⁶⁾。また、Bosello らは、20 例に RTX を 1 クール投与し、8 例では再投与を行った。mRSS は投与前の 22.3±9.5 から 6 カ月後に 14.4±8.4 ($p<0.001$)、12 カ月後に 11.2±7.5、24 カ月後に 9.95±6.9、36 カ月後に 8.1±5.2、48 カ月後に 9.8±7.2 ($p<0.0001$) と有意に低下した⁵⁷⁾。さらに、EUSTAR のグループによる 63 例の前向き研究⁵⁸⁾では、RTX 治療群ではコントロール群に比べて mRSS の改善率が有意に大きく ($-24.0\pm 5.2\%$ vs $-7.7\pm 4.3\%$; $p=0.03$)、mRSS の平均も有意に低下した (26.6±1.4 vs 20.3±1.8; $p=0.0001$)。江畑らは 9 例に RTX を投与したところ、mRSS は 6 か月目から有意な改善を認め、24 か月後には 7.7 点の減少が得られた⁵⁹⁾。さらに、江畑らは、プラセボ対照二重盲検試験を実施し、RTX 投与によって mRSS と %FVC の有意な改善が得られたことを報告している⁶⁰⁾。mRSS による皮膚硬化の重症度が 2 (moderate) 以上の患者 56 人を対象に、RTX (1 回量 375mg/m²) とプラセボを 1 クール投与し、RTX 治療群 (28 例) では mRSS が 14.4±3.7 から 24 週後に 8.3±4.0 へと有意に低下したと報告している (コントロール群 (26 例) は、15.7±5.5 から 18.2±8.7 であり、プラセボ群との差は、-8.4 [95%信頼区間 -11.0, -5.9] $p<0.001$)。第 1 クールの安全性評価症例 28 例中、副作用は 21 例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (39.3%)、CRP 上

昇 (10.7%)、好中球数減少 (10.7%)、白血球数減少 (10.7%) であった。以上から、RTX は皮膚硬化の治療に有効であることが示唆されるが、重篤な感染症の懸念もあり、慎重に使用することが望ましい。上記の臨床試験によって、RTX は 2021 年から本症に対する保険適応を有している。

CQ14 皮膚硬化に対してトシリズマブは有用か？

解説：トシリズマブは皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していない。

推奨度：2, エビデンスレベル:D

解説：抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブについては、これまでに皮膚硬化が改善したとする症例および症例集積研究が報告されている⁶¹⁻⁶³⁾。海外の 35 施設においてレイノー現象以外の症状が出現してから 5 年以内の早期の患者に対する二重盲検試験 (phase 2 試験) が行われた⁶⁴⁾。トシリズマブ群 (43 例, 162mg/週・皮下注射) では投与 24 週間後に mRSS がベースラインより 3.92 低下したのに対し、プラセボ群 (44 例) では 1.22 の低下であった ($p=0.0915$)。また、投与 48 週後では、プラセボ群の 2.77 低下に比較して、トシリズマブ群では 6.33 の低下であり、皮膚硬化が改善する傾向が得られた ($p=0.0579$)⁶⁴⁾。また、上記の phase 2 試験において、患者の皮膚生検組織からの培養線維芽細胞を用いた遺伝子発現解析では、トシリズマブ投与 24 週後の線維芽細胞でコラーゲン産生、遊走能、増殖能などの TGF β で制御される機能の抑制がみられた⁶⁵⁾。しかし、引き続いて行われた phase 3 試験⁶⁰⁾では、トシリズマブ群 (104 例, 162mg/週・皮下注射) では投与 48 週間後に mRSS がベースラインより 6.14 低下したのに対し、プラセボ群 (106 例) では 4.41 の低下であり、明らかな改善効果は得られなかった ($p=0.10$)⁶⁶⁾。したがって、現時点では、その有効性は立証されていない。なお、トシリズマブは本症に対する保険適応はない。

CQ15 皮膚硬化に対してイマチニブは有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与しないことを提案する。

推奨度：3, エビデンスレベル:A

解説：イマチニブの有用性については、mRSS が改善したとする症例報告や症例集積研究が報告されており⁶⁷⁻⁶⁹⁾、Gordon らによる 17 例のオープン試験では、24 カ月後に mRSS (中央値) が 21 から 16 に低下したと報告されている ($p=0.002$)⁷⁰⁾。また、Khanna らや Spiera

らによるオープン試験でも、mRSSの低下が報告されている^{71,72}。一方、Popeらによる10例を対象とした6カ月間の二重盲検試験(200mg/日)およびFraticelliらによる30例を対象とした6カ月間のオープン試験(200mg/日)では、mRSSに有意な改善はみられなかった^{70,71}。さらに、Preyらによる28例のランダム化二重盲検コントロール比較試験でも、イマチニブ400mg/日かプラセボが6カ月投与されたが、mRSSの改善に有意差はみられなかった⁷²。Liakouliらは、上記の臨床試験⁷¹⁻⁷⁵を用いて系統的レビューとメタ解析をおこなったところ、mRSSの有意な改善(中央値が3.091低下, 95%信頼区間: -6.081~-0.102, p=0.043)を報告している⁷⁶。一方、忍容性の面では、浮腫をはじめとする有害事象がイマチニブ群で有意に多くみられた。

CQ16 皮膚硬化に対してその他の薬剤で有用なものがあるか?

推奨文: ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを推奨する。

推奨度: 3, エビデンスレベル:A

トラニラスト, ボセンタン, シルデナフィル, ニンテダニブの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない。

トラニラスト 推奨度: 5, ボセンタン 推奨度: 5, シルデナフィル 推奨度: 5, ニンテダニブ 推奨度: 5

解説: 皮膚硬化に対するミノサイクリン内服は、1998年に、11例のオープン試験において4例で内服1年後に皮膚硬化が完全に消退したと報告された⁷⁷。その後dcSSc早期例36例を対象として多施設オープン試験が行われたが、ミノサイクリン内服1年後の皮膚硬化の改善率とD-ペニシラミンとの二重盲検試験で得られた自然経過における皮膚硬化の改善率と比べた場合に有意差は得られなかった⁷⁸。トラニラストはケロイド・肥厚性癬痕に対して有効であることから、SScの皮膚硬化の治療に用いられることがあると考えられるが、これまでに有用性を検討した研究の報告はなされていない。エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの皮膚硬化に対する有用性に関しては、3報の報告がある。Funauchiらは、24カ月後にdcSScにおいてmRSSが21.0±5.9から11.5±3.9に低下し、lcSScにおいて17.0±6.5から9.5±4.5に低下したことを報告している⁷⁹。Kuhnらは、10例のオープン試験において、ボセンタンを125mg/日を4週間、次いで250mg/日に増量して20週間投与した⁸⁰。mRSSは、12週と24週の時点で投与前に比べて有意に低下した。Giordanoらの後ろ向き研究でも、24週と48週の時点でmRSSの有意な低下が認

められた⁸¹。なお、ボセンタンは本症の皮膚硬化に対する保険適応はない。PDE5阻害薬のシルデナフィルに関しては、mRSSが低下したとする症例報告がみられる⁸²。なお、シルデナフィルは本症に対する保険適応はない。抗線維化薬であるニンテダニブは、血管内皮増殖因子受容体(VEGF受容体)、血小板由来増殖因子(PDGF受容体)、線維芽細胞増殖因子受容体(FGF受容体)を標的とした低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。間質性肺疾患を合併した強皮症患者580例に対して無作為化二重盲検試験(SENSCIS試験: 第III相)が行われており、副次評価項目でmRSSについて検討しているが、投与52週後のベースラインからの変化量はニンテダニブ群が-2.17、プラセボ群が-1.96と有意差は得られなかった(群間差: -0.21, 95%CI: -0.94~0.53, p=0.5785)⁸³。さらに、KuwanaらはSENSCIS試験においてサブグループ解析を行い、日本人患者において52週目のmRSSのベースラインからの変化量はニンテダニブ群-2.4、プラセボ群-1.2、治療差は-1.19(95%CI, -3.26~0.89)であり、日本人においても有意差はみられないことを報告している⁸⁴。

CQ17 皮膚硬化に対して血漿交換療法は有用か?

推奨文: 皮膚硬化に対する有用性は明らかではない

推奨度: 5

解説: これまでに、血漿交換療法を使用して皮膚硬化の改善が得られたという報告がいくつかある。Cozziらは、D-ペニシラミン単独治療と約33か月間の長期の血漿交換療法とD-ペニシラミンの併用療法をオープン比較試験で比較検討し、血漿交換療法併用群(mRSSが34.6±7.8から30.6±9.8)では、D-ペニシラミン単独(20.4±5.4から21.0±6.1)と比べて軽度皮膚硬化が改善したことを示した⁸⁵。Sugaらは副腎皮質ステロイド内服とシクロホスファミド静脈投与と二重膜ろ過療法(double filtration plasmapheresis; DFPP)を併用して、dcSSc患者8例に治療を行った結果、mRSSが約1か月後に有意に改善した(27.0±3.3 vs. 15.8±3.5, p=0.03)と報告している⁸⁶。同様に副腎皮質ステロイド内服とシクロホスファミド静脈投与と血漿交換を併用して15例に治療を行った結果、14例で皮膚硬化の改善がみられたことが報告されているがmRSSの記載はない⁸⁷。他にも、14例に対して血漿交換とシクロホスファミド静脈投与、間葉系幹細胞移植を併用し、12か月後に皮膚硬化が改善したとの報告もある(20.1±3.1から13.8±10.2(P<0.001))⁸⁸。なお、血漿交換療法は本症に対する保険適応はない。

CQ18 皮膚硬化に対して造血幹細胞移植は有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。

推奨度：2，エビデンスレベル:A

解説：1990年代より重症のSSc症例に対して造血幹細胞移植による治療の試みが行われている。初期の臨床試験においては、皮膚硬化の有意な改善が認められたものの、高率な移植関連死が問題となった⁸⁹⁾。そのため、それ以後、有効性と安全性に関して、対象症例の選択とプロトコルの検討が行われてきた。同種幹細胞移植による皮膚硬化の改善も報告されているが、近年は自己幹細胞移植が主に行われており、これまでに第II相試験と第III相試験の結果が報告されている。

第II相試験(ASSIST)⁹⁰⁾は、骨髄非破壊的自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法のランダム化オープン比較試験であり、主な組み入れ基準はdcSSc、60歳未満、mRSS 15以上かつ臓器障害あり、またはmRSS 14以下肺病変あり、主な除外基準は%VC <45%、LVEF <40%、症候性心病変あり、血清Cre値177 mmol/l以上、6回以上のシクロホスファミドパルス療法の既往、4年より長い罹病期間で、19例が組み入れられた。G-CSFおよびシクロホスファミド投与により幹細胞を分離し、シクロホスファミドと抗胸腺細胞グロブリンによる移植前処置の後、幹細胞移植を行った。最初に幹細胞移植に割り付けられた10例はmRSSが28(治療前)から15(1年後)に改善したが、コントロール群の9例では16から22に悪化した。コントロール群のうち悪化した7例は1年後に幹細胞移植群に再割り付けられ、27から15(1年後)に改善した。幹細胞移植群全体では、mRSSは治療前の29から12カ月後に15、24カ月後に12に低下した。死亡例はなかった。

もう一つの第II相試験(SCOT)⁹¹⁾は、北米の26施設で行われたランダム化比較試験であり、自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法(月1回、全12クール)を比較した。シクロホスファミドを用いずG-CSF単独で末梢血幹細胞を分離し、CD34陽性細胞を純化した。移植群は36例でシクロホスファミド群は39例であった。54か月時点で幹細胞移植群では有意な皮膚硬化の改善と無再発生存の延長がみられた。シクロホスファミド使用量が少ないことや心病変・肺高血圧症の合併患者を除外していることなどによって、移植後1年間での死亡例はなく、治療関連死も54か月で3%と少なかった。

第III相試験(ASTIS)⁹²⁾は、ヨーロッパとカナダの全28施設によるほぼ同様のプロトコールによる自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法(月1回、全12クール)のランダム化オープン比較試験で、156例が組み入れられた。mRSSの変化は、幹細胞移植群で-19.9、コントロール群で-8.8と有意差がみられた($p < 0.001$)。幹細胞移植群における1年以内の治療関連死は79例中8例であった。

Van BijnenらはmRSSが26(治療前、 $n=69$)から6(5年後、 $n=35$)に改善したことを報告している⁹³⁾。本邦でも自己幹細胞移植のオープン試験が行われており、11例に自己造血幹細胞移植を行ったところ、36週間後にはmRSSが72%まで改善し、有意な皮膚硬化の改善が得られた⁹⁴⁾。また、CD34陽性細胞の純化を行った11例と非純化の8例を比較すると、CD34純化群のほうが皮膚硬化に対する有効性が高かった⁹⁵⁾。

以上のように、自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用であるが、移植関連死のリスクもあるため、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。また、現時点では、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは安全性の観点からは推奨されない。なお、本治療は本症に対する保険適応はない。

また、診療アルゴリズムの改定版も作成した(図1)。今後、全体会議にて意見を交換し、さらなる追加、修正をおこなう。

D. 考察

2017年の海外の治療ガイドライン(EULAR recommendation)では、発症早期のdcSScの皮膚硬化の治療としてMTXを考慮することが推奨(推奨度A)されている。また、海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては、中等度までの皮膚硬化に対してMTXが第一選択として推薦されていることを追加記載した。

MMFについても、ランダム化二重盲検試験によってmRSSが有意に改善することが報告されており、海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいても、高度の皮膚硬化においては、MMFが第一選択として推薦されている。中等度までの皮膚硬化に対してもMTXに次いで推薦されていることを追加記載した。

RTXは2021年から本症に対する保険適応が追加されたため、治験のデータを追加記載した。重篤な感染症の懸念もあり、慎重に使用することが望ましいことも

記載した。

抗線維化薬であるニンテダニブは、間質性肺疾患に対して適応を有する薬であることと、治験においては皮膚硬化に対する効果はみられなかったことについて解説した。血漿交換療法についても新たに行われた第III相試験の結果を追加記載した。

また、自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用であるとする臨床試験を追加した。移植関連死のリスクもあるため、適応となる症例を慎重に選択する必要があることも記載した。これらの素案をもとに、今後の会議によって文章の追加改定を進めていく。

E. 結論

「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」の「皮膚硬化」の項目における Clinical question を改定した。文献検索とレビューを行い、エビデンスのある知見を追加し文章の改定を行った。今後、全体会議にて意見を交換し、さらなる追加、修正をおこなう。

F. 健康危険情報

本研究における健康危険情報は特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

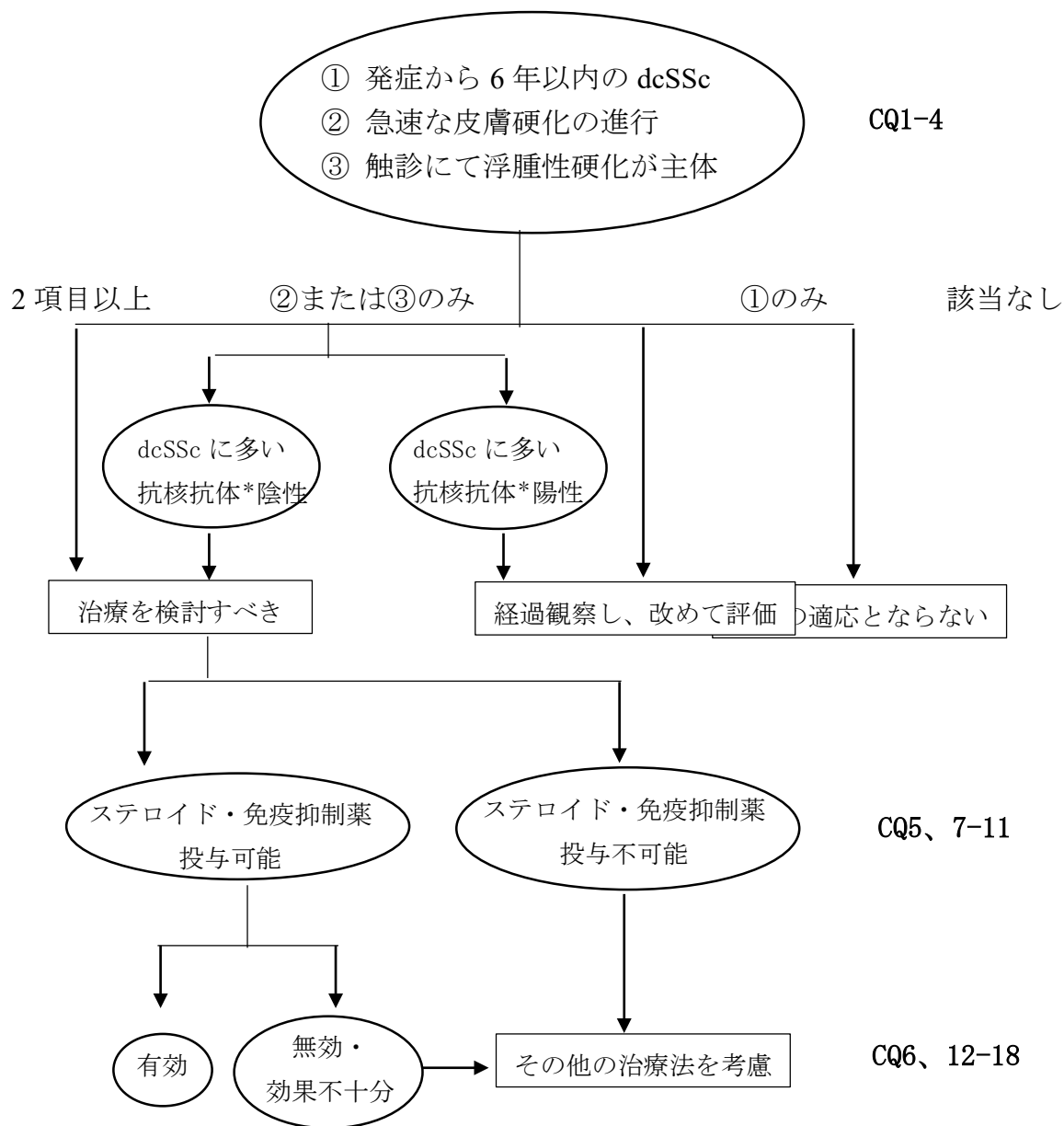
2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

図1 皮膚硬化の診療アルゴリズム



*抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ抗体、(抗 U3RNP 抗体、保健未収載)

<文献>

- 1) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1892-1896.
- 2) Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
- 3) Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 84-88.
- 4) Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 11-18.
- 5) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-2167.
- 6) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
- 7) Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 112-116.
- 8) Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 723-732.
- 9) Mizutani H, Yoshida T, Nouchi N, et al. Topical tocotrienol improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. *J Dermatol* 1999; 26: 11-17.
- 10) Cunningham BB, Landells IDR, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 211-215.
- 11) Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 615-618.
- 12) Lafyatis R, Mantero JC, Gordon J, et al. Inhibition of β -catenin signaling in the skin rescues cutaneous adipogenesis in systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of C-82. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 2473-2483.
- 13) Luftl M, Degitz K, Plewig G, Rocken M. Psoralen bath plus UV-A therapy: possibilities and limitations. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1597-1603.
- 14) Usmani N, Murphy A, Veale D, et al. Photochemotherapy for systemic sclerosis: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 608-613.
- 15) El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 148-156.
- 16) Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 740-747.
- 17) Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 247-253.
- 18) Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 289-295.
- 19) Sharada B, Kumar A, Kakker R, et al. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis: a randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994; 14: 91-94.
- 20) Takehara K. Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 33): S87-89.
- 21) Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966; 2: 996-999.
- 22) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic

- sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 652-659.
- 23) Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.
 - 24) Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1063-1068.
 - 25) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
 - 26) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-1034.
 - 27) Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post-hoc analyses from the Scleroderma Lung Study I and II. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 439-444.
 - 28) Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1207-1218.
 - 29) van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*, 1996; 35: 364-372.
 - 30) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1351-1358.
 - 31) Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*, 2009; 36: 323-329.
 - 32) Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 1327-1339.
 - 33) Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*, 2018; 70: 1820-1828.
 - 34) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38: 992-996.
 - 35) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 90-92.
 - 36) Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 865-869.
 - 37) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 205-212.
 - 38) Poormoghim H, Rezaei N, Sheidaie Z, et al. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement-a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2014 Dec;34(12):1691-9.
 - 39) Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective openlabel study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 1595-1599.
 - 40) Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1241-1247.
 - 41) Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of antithymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40: 84-88.
 - 42) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp*

- Rheumatol, 2007; 25: 287-292.
- 43) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* , 2007; 46: 442-445.
 - 44) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Sclerodema Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*, 2016; 4: 708-719.
 - 45) Volkman ER, Tashkin DP, Li N, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 1451-1460.
 - 46) Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. *Clin Rheumatol*, 2000; 19: 207-211.
 - 47) Levy Y, Amital H, Langevitz P, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 1005-1007.
 - 48) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol*, 2007; 156: 1058-1060.
 - 49) Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 977-979.
 - 50) Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2015; 42: 236-342.
 - 51) Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013; 31 (Suppl 76) : 151-156.
 - 52) Sanges S, Rivière S, Mekinian A, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 377-384.
 - 53) Lafyatis
 - 54) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* . 2010; 49: 271-280.
 - 55) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30 (Suppl 71) : S17-22.
 - 56) Smith V, Van Praet JT, Vandoreen B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 193-197.
 - 57) Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2015; 44: 428-436.
 - 58) Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 1188-1194.
 - 59) Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol* 2019; 46: 1006-1013.
 - 60) Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIRE) : a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatology* 2021; 3: E489-497.
 - 61) Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* , 2010; 49: 2408-2412.
 - 62) Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al. Treatment of systemic sclerosis with

- tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* , 2015; 54: 371-372.
- 63) Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32: 563-571.
 - 64) Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 2630-2640.
 - 65) Denton CP, Ong VH, Xu S, et al. Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1362-1371.
 - 66) Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al.. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 963-974.
 - 67) Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, et al. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* , 2008; 47: 735-737.
 - 68) Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, et al. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 94-99.
 - 69) Guo L, Chen XX, Gu YY, et al. Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 1395-1400.
 - 70) Gordon J, Udeh U, Doobay K, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 24-month open label, extension phase, single-centre trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2014; 32 (Suppl 86) : S-189-193.
 - 71) Khanna D, Saggarr R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3540-3546.
 - 72) Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, singlearm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1003-1009.
 - 73) Pope J, McBain D, Petrich L, et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3547-3551.
 - 74) Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther*, 2014; 16: R144.
 - 75) Prey S, Ezzedine K, Doussau A, et al. Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis: a phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1138-1144.
 - 76) Liakouli V, Ciaffi J, Ursini F, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in systemic sclerosis. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16: 931-942.
 - 77) Le CH, Morales A, Trentham DE. Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet*, 1998; 352: 1755-1756.
 - 78) Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF, et al. Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an openlabel multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 553-557.
 - 79) Funachi M, Kishimoto K, Shimazu H, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 769-775.
 - 80) Kuhn A, Haust M, Ruland V, et al. Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)* , 2010; 49: 1336-1345.
 - 81) Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2010; 23: 1185-1194.
 - 82) Gheita TA, Ammar H, Kenawy SA. Potential effect of Sildenafil beyond pulmonary

- hypertension in a patient with diffuse systemic sclerosis and cryoglobulinemic vasculitis. Springer Plus, 2014; 3: 559.
- 83) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2518-2528.
- 84) Kuwana M, Ogura T, Makino S, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod Rheumatol.* 2021; 31: 141-150.
- 85) Cozzi F, Marson P, Rosada M, et al. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci.* 2001; 25: 25-31.
- 86) Suga K, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Therapeutic efficacy of combined glucocorticoid, intravenous cyclophosphamide, and double-filtration plasmapheresis for skin sclerosis in diffuse systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(10): e19301.
- 87) Dau PC, Kahaleh MB, Sagebiel RW. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1981; 24: 1128-1136.
- 88) Zhang H, Liang J, Tang X, et al. Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19: 165.
- 89) Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis,* 2001; 60: 577-584.
- 90) Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST) : an open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet,* 2011; 378: 498-506.
- 91) Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 35-47.
- 92) van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA,* 2014; 311: 2490-2498.
- 93) van Bijnen S, de Vries-Bouwstra J, van den Ende CH, et al. Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: results of a long-term follow-up multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 1084-1089.
- 94) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 944-952.
- 95) Ayano M, Tsukamoto H, Mitoma H, et al. CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: a post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21: 30.

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 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 |
|------------|--|------------------------------|---|------------|-----|-------|-------------|
| 川口鎮司、樋口智昭 | 特に強皮症に伴う肺動脈性肺高血圧症 | 長谷川好規 | 日本臨床 | 日本臨床社 | 日本 | 2021 | 254-259 |
| 長谷川 稔 | 膠原病を疑う皮膚症状 | 藤本 学 | 皮膚科ベストセレクション 皮膚科 膠原病 皮疹から全身を診る | 中山書店 | 日本 | 2021 | 2-6 |
| 内田沙織, 尾山徳孝 | Atrophoderma of Pasini and Pierini (Pasini-Pierini型進行性特発性皮膚萎縮症) | 藤本 学 | 皮膚科ベストセレクション 皮膚科 膠原病 皮疹から全身を診る | 中山書店 | 日本 | 2021 | 236-238 |
| 長谷川 稔 | 硬化性苔癬 | 藤本 学 | 皮膚科ベストセレクション 皮膚科 膠原病 皮疹から全身を診る | 中山書店 | 日本 | 2021 | 249-251 |
| 長谷川 稔 | 限局性強皮症 | 福井次矢 高木 誠 小室一成 | 今日の治療指針 私はこう治療している2022年版 | 医学書院 | 日本 | 2021 | 1299-1300 |
| 長谷川 稔 | 自己抗体の読み方 | 佐藤伸一 藤本 学 門野岳史 梶島健治 | 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 Today's Therapy in Dermatology | 医学書院 | 日本 | 2022 | 177-179 |
| 長谷川 稔 | ステロイド薬 | 佐藤伸一 藤本 学 門野岳史 梶島健治 | 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 Today's Therapy in Dermatology | 医学書院 | 日本 | 2022 | 252-254 |
| 長谷川 稔 | 膠原病 最近の動向 | 佐藤伸一 藤本 学 門野岳史 梶島健治 | 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 Today's Therapy in Dermatology | 医学書院 | 日本 | 2022 | 483-485 |
| 長谷川 稔 | 硬化性苔癬 | 佐藤伸一 藤本 学 門野岳史 梶島健治 | 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 Today's Therapy in Dermatology | 医学書院 | 日本 | 2022 | 1041-1042 |
| 波多野 将 | 肺高血圧症の診断と治療 | 藤本 学 | 皮膚科 膠原病 皮疹から全身を診る | 中山書店 | 日本 | 2021 | 186-190 |
| 牧野雄成・大塚雅巳 | 全身性強皮症治療薬の開発研究 | 神戸直智・ 梶島健治 | 皮膚疾患と慢性炎症 | 北隆館 | 日本 | 2021年 | 122-127 |
| 茂木精一郎 | 指がこわばる | 宮地良樹 | 愁訴から考える皮膚疾患診断ベストプラクティス | メディカルレビュー社 | 日本 | 2021 | pp. 139-143 |
| 茂木精一郎 | 強皮症 | 梶島健治、 宮地良樹 | エビデンスに基づく皮膚科新薬の治療指針 | 中山書店 | 日本 | 2021 | pp. 254-261 |
| 茂木精一郎 | 限局性強皮症 | 福井次矢、 高木 誠、 小室一成 | 今日の治療指針 私はこう治療している | 医学書院 | 日本 | 2021 | |

【雑誌】

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--------------------------------------|--------|-----------|------|
| Nhung Thi My Ly, Ikuko Ueda-Hayakawa, Chuyen Thi Hong Nguyen, Trang Nguyen Mai Huynh, Izumi Kishimoto, Manabu Fujimoto, Hiroyuki Okamoto | Imbalance toward TFH 1 cells playing a role in aberrant B cell differentiation in systemic sclerosis | Oxford Academic | 60(3) | 1553-1562 | 2021 |
| Ingrid E Lundberg, Manabu Fujimoto, Jiri Vencovsky, Rohit Aggarwal, Marine Holmqvist, Lisa Christopher-Stine, Andrew L Mammen, Frederick W Miller | Idiopathic inflammatory myopathies | Nature Reviews Disease Primers | 7(1) | 86 | 2021 |
| Naoko Okiyama, Yuki Ichimura, Miwako Shobo, Ryota Tanaka, Noriko Kubota, Akimasa Saito, Yosuke Ishitsuka, Rei Watanabe, Yasuhiro Fujisawa, Yoshiyuki Nakamura, Akihiro Murakami, Hisako Kayama, Kiyoshi Takeda, Manabu Fujimoto | Immune response to dermatomyositis-specific autoantigen, transcriptional intermediary factor 1 γ can result in experimental myositis | Annals of the Rheumatic Diseases | 80(9) | 1201-1208 | 2021 |
| Akimasa Saito, Yuki Ichimura, Noriko Kubota, Ryota Tanaka, Yoshiyuki Nakamura, Yasuhiro Fujisawa, Rei Watanabe, Yosuke Ishitsuka, Manabu Fujimoto, Naoko Okiyama | IFN- γ -Stimulated Apoptotic Keratinocytes Promote Sclerodermatous Changes in Chronic Graft-Versus-Host Disease | Journal of Investigative Dermatology | 141(6) | 1473-1481 | 2021 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------------|----------|-----------|------|
| Noriko Arase, Hideaki Tsuji, Hyota Takamatsu, Hui Jin, Hachiro Konaka, Yasuhito Hamaguchi, Kyoko Tonomura, Yori-hisa Kotobuki, Ikuko Ueda-Hayakawa, Sumiko Matsuoaka, Toru Hirano, Hideki Yorifuji, Hiroyuki Murota, Koichiro Ohmura, Ran Nakashima, Tomoharu Sato, Atsushi Kumanogoh, Ichiro Katayama, Hisashi Arase, Manabu Fujimoto | Cell surface-expressed Ro52/IgG/HLA-DR complex is targeted by autoantibodies in patients with inflammatory myopathies | Journal of Autoimmunity | 126 | | 2022 |
| Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H. | Clinical course of Japanese patients with early systemic sclerosis: A multicenter, prospective, observational study. | Mod Rheumatol. | 31(1) | 162-170 | 2021 |
| Omatsu J, Saigusa R, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Awaji K, Ikawa T, Norimatsu Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | Serum S100A12 levels: possible association with skin sclerosis and interstitial lung disease in systemic sclerosis. | Exp Dermatol. | 30(3) | 409-415 | 2021 |
| Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | Association of serum CXCL12 levels with arthropathy in patients with systemic sclerosis. | Int J Rheum Dis. | 24(2) | 260-267 | 2021 |
| Kotani H, Yoshizaki A, Matsuda KM, Norimatsu Y, Kuzumi A, Fukayama M, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S. | Serum calponin 3 levels in patients with systemic sclerosis: possible association with skin sclerosis and arthralgia. | J Clin Med. | 10(2) | 280 | 2021 |
| Kuzumi A, Yoshizaki A, Ebata S, Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S. | Serum TARC levels in patients with systemic sclerosis: clinical association with interstitial lung disease. | J Clin Med. | 10(4) | 660 | 2021 |
| Matsuda KM, Yoshizaki A, Kotani H, Kuzumi A, Fukayama M, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S. | Clinical significance of anti-U1 ribonucleoprotein antibody in anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis patients: a retrospective observational study. | Arch Clin Biomed Res. | 5(1) | 76-84 | 2021 |
| Matsuda KM, Yoshizaki A, Kotani H, Norimatsu Y, Kuzumi A, Fukayama M, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Oba K, Sato S. | Serum heat shock protein 27 levels in patients with systemic sclerosis: a possible biomarker of skin sclerosis. | J Eur Acad Dermatol Venereol. | 35(2) | e157-e159 | 2021 |
| Yuki F, Nakamura K, Hirabayashi M, Miyagawa T, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Ikawa T, Norimatsu Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | Serum vasohibin-1 levels: a potential marker of dermal and pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. | Exp Dermatol. | 30(7) | 951-958 | 2021 |
| Awaji K, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Norimatsu Y, Ikawa T, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | A potential contribution of decreased serum galectin-10 levels to systemic inflammation and pulmonary vascular involvement in systemic sclerosis. | Exp Dermatol. | 30(7) | 959-965 | 2021 |
| Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Minatsuki S, Maki H, Inaba T, Hatano M, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | Association of serum CCL20 levels with pulmonary vascular involvement and primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis. | Int J Rheum Dis. | 24(5) | 711-718 | 2021 |
| Saigusa R, Toyama T, Ichimura Y, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | A case of systemic sclerosis complicated with portal hypertension. | J Clin Rheumatol. | 27(8S) | S668-S669 | 2021 |
| Norimatsu Y, Miyagawa T, Fukui Y, Omatsu J, Toyama S, Awaji K, Ikawa T, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | Serum levels of tissue factor pathway inhibitor: potential association with Raynaud's phenomenon and telangiectasia in patients with systemic sclerosis. | J Dermatol. | 48(8) | 1253-1256 | 2021 |
| Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M, Sato S. | Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis: a double-blind, parallel-group comparison, investigators initiated clinical trial (DESIREs). | Lancet Rheumatol. | in press | | |
| Norimatsu Y, Yoshizaki A, Kabeya Y, Fukasawa T, Omatsu J, Fukayama M, Kuzumi A, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Ichimura H, Yonezawa S, Nakano H, Sato S. | Expert-Level Distinction of Systemic Sclerosis from Hand Photographs Using Deep Convolutional Neural Networks. | J Invest Dermatol. | 141(10) | 2536-2539 | 2021 |
| Numajiri H, Kuzumi A, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Yoshizaki A, Sato S. | B Cell Depletion Inhibits Fibrosis via Suppression of Profibrotic Macrophage Differentiation in a Mouse Model of Systemic Sclerosis. | Arthritis Rheumatol. | 73(11) | 2086-2095 | 2021 |
| Miura S, Watanabe Y, Saigusa R, Yamashita T, Nakamura K, Hirabayashi M, Miyagawa T, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S, Asano Y. | Fli1 deficiency suppresses RALDH1 activity of dermal dendritic cells and related induction of regulatory T cells: a possible role in scleroderma. | Arthritis Res Ther. | 23(1) | 137 | 2021 |
| Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, Ebata S, Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Morikawa K, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S. | Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis. | Nat Commun. | 12(1) | 5974 | 2021 |
| Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Kashiwabara K, Oba K, Sato S. | Percentage of residual B cells after 2 weeks of rituximab treatment predicts the improvement of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. | J Dermatol. | 49(1) | 179-183 | 2022 |

| | | | | | |
|--|--|------------------------|------------------------------------|-----------|------|
| Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | Endothelial CCR6 expression due to FLII1 deficiency contributes to vasculopathy associated with systemic sclerosis. | Arthritis Res Ther. | 23(1) | 283 | 2021 |
| Ikawa T, Ichimura Y, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. | The Contribution of LIGHT to the Development of Systemic Sclerosis by Modulating IL-6 and T Helper Type 1 Chemokine Expression in Dermal Fibroblasts. | J Invest Dermatol. | doi: 10.1016/j.jid.2021.10.028. | | 2021 |
| Fukasawa T, Yoshizaki A, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Enomoto A, Miyagawa K, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S. | Single-cell-level protein analysis revealing the roles of autoantigen-reactive B lymphocytes in autoimmune disease and the murine model. | Elife. | 10 | e67209 | 2021 |
| Yamamoto A, Saito T, Hosoya T, Kawahata K, Asano Y, Sato S, Mizoguchi F, Yasuda S, Kohsaka H. | Therapeutic Effect of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor on Dermal Fibrosis in Murine Models of Systemic Sclerosis. | Arthritis Rheumatol. | 74(5) doi: 10.1002/art.42042. | 860-870 | 2021 |
| Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Kashiwabara K, Oba K, Sato S. | Increased Red Blood Cell Distribution Width in the First Year after Diagnosis Predicts Worsening of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease at 5 Years: A Pilot Study. | Diagnosic s (Basel). | 11 | 2274 | 2021 |
| Ebata S, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Yoshizaki A, Sato S. | Predictors of Rituximab Effect on Modified Rodnan Skin Score in Systemic Sclerosis: a machine learning analysis of the DESIRES trial | Rheumatology (Oxford). | doi: 10.1093/rheumatology/keac023. | | 2022 |
| Okiyama N, Iwasaki R, Fukuzono M, Endo R, Inoue S, Ichimura Y, Sato K, Tajiri K, Ieda M, Nomura T. | Successful treatment of pulmonary hypertension with immunosuppressive therapy in a case of anti-synthetase syndrome. | J Dermatol. | 48 | e545-e546 | 2021 |
| Fukuzono M, Sasaki K, Ichimura Y, Inoue S, Iwasaki R, Imai H, Saito A, Kubota N, Tanaka R, Nakamura Y, Fujisawa Y, Fujimoto M, Nomura T, Okiyama N. | A case of anti-PL-7 antibody-positive anti-synthetase syndrome with dermatomyositis-associated erythema induced sclerodermatous changes. | Rheumatology (Oxford). | 60 | e362-e364 | 2021 |
| Saito A, Ichimura Y, Kubota N, Tanaka R, Nakamura Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Ishitsuka Y, Fujimoto M, Okiyama N. | IFN- γ -Stimulated Apoptotic Keratinocytes Promote Sclerodermatous Changes in Chronic Graft-Versus-Host Disease. | J Invest Dermatol. | 141 | 1473-1481 | 2021 |
| Shimizu T, Saito C, Watanabe M, Ishii R, Kawamura T, Nagai K, Fujita A, Kaneko S, Kai H, Morito N, Usui J, Yokosawa M, Kondo Y, Inoue S, Okiyama N, Yamagata K. | Anti-PM/Scl Antibody-positive Systemic Sclerosis Complicated by Multiple Organ Involvement. | Intern Med. | 60 | 1101-1107 | 2021 |
| Kubota N, Saito A, Tanaka R, Nakamura Y, Watanabe R, Fujisawa Y, Ishitsuka Y, Clausen BE, Fujimoto M, Okiyama N. | Langerhans Cells Suppress CD8+ T Cells In Situ during Mucocutaneous Acute Graft-Versus-Host Disease. | J Invest Dermatol. | 141 | 1177-1187 | 2021 |
| Takagi K, Kawamoto M, Higuchi T, Tochimoto A, Hirose H, Harigai M, Kawaguchi Y. | Characteristics of Japanese patients with systemic sclerosis complicated with calcinosis | Int J Rheum Dis | 24 | 803-808 | 2021 |
| Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koide M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng RX, Otomo N, Laurynenka V, Kwon YC, Sheng Y, Sugano N, Hwang MY, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung WT, Huang H, Takahashi D, Lee SS, Wang M, Karino K, Shim SC, Zheng X, Miyamura T, Kang YM, Ye D, Nakamura J, Suh CH, Tang Y, Motomura G, Park YB, Ding H, Kuroda T, Choe JY, Li C, Niuro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn GY, Fei W, Takeuchi T, Shin JM, Li K, Kawaguchi Y, Lee YK, Wang Y, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y, Kottyan LC, Weirauch MT, Parameswaran S, Eswar S, Salim H, Chen X, Yamamoto K, Harley JB, Ohmura K, Kim TH, Yang S, Yamamoto T, Kim BJ, Shen N, Ikegawa S, Lee HS, Zhang X, Terao C, Cui Y, Bae SC. | Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus | Ann Rheum Dis | 80 | 632-640 | 2021 |
| Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H | Clinical course of Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study | Mod Rheumatol | 31 | 162-170 | 2021 |
| Gono T, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Ikeda K, Kirino Y, Sugiyama Y, Tanino Y, Nunokawa T, Kaneko Y, Sato S, Asakawa K, Ukichi T, Kaieda S, Naniwa T, Okano Y, Kuwana M | Risk prediction modeling based on a combination of initial serum biomarkers in myositis-associated interstitial lung disease | Arthritis Rheumatol | 73 | 677-686 | 2021 |

| | | | | | |
|---|--|---------------------------------|-----------------|---------------------------|------|
| Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K | Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicenter prospective cohort in Japan | Mod Rheumatol | 31(2) | 386-393 | 2021 |
| Shima Y, Watanabe A, Inoue N, Maruyama T, Kunitomo E, Hamano K, Kawanishi T, Takasugi M, Kumanogoh A. | Proximal heat stress up-regulates angiotensin-1 in fingers and reduces the severity of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: a single-centre pilot study. | Mod Rheumatol | 32 | 351-357 | 2022 |
| Takizawa A, Kamita M, Kondoh Y, Bando M, Kuwana M, and Inoue Y | Current monitoring and treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a survey of physicians in Japan, the United States, and the European Union | Curr. Med. Res. Opin | 37(2) | 327-339 | 2021 |
| Azuma A, Chung L, Behera D, Chung M, Kondoh Y, Ogura T, Okamoto M, Swarnakar RN, Zeng X, Zou H, Meng L, Gahlemann M, Alves M, and Kuwana M on behalf of the SENSICIS trial investigators | Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analysis of the SENSICIS trial | Respir. Inv | 59(2) | 252-259 | 2021 |
| Orlandi M, Landini N, Bruni C, Colagrande S, Pignone AM, Matucci-Cerinic M, and Kuwana M | Infection or autoimmunity? The clinical challenge of interstitial lung disease in systemic sclerosis during COVID 19 pandemic | J. Rheumatol | 48(5) | 790-792 | 2021 |
| Ota Y, and Kuwana M | Updates on genetics in systemic sclerosis | Inflamm. Res | 41(1) | 17 | 2021 |
| Spiers R, Khanna D, <u>Kuwana M</u> , Furst DE, Frech TM, Hummers L, Stevens W, Matucci-Cerinic M, Baron M, Distler O, Dgetluck N, Bloom BJ, Dinh Q, White B, and Denton CP | A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of lenabasum in diffuse cutaneous systemic sclerosis: RESOLVE-1 design and rationale | Clin. Exp. Rheumatol | 39 Suppl 131(4) | 124-133 | 2021 |
| Kuwana M, Gil-Vila A, and Selva-O'Callaghan A | Roles of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders | Ther. Adv. Musculoskelet. Dis | 13 | 1759720X 21103245 7 | 2021 |
| Saketkoo LA, Frech T, Varjú C, Domsic R, Farrell J, Gordon JK, Mihai C, Sandorfi N, Shapiro L, Poole J, Volkman ER, Lammi M, McAnally K, Alexanderson H, Pettersson H, Hant F, Kuwana M, Shah AA, Smith V, Hsu V, Kowal-Bielecka O, Assassi S, Cutolo M, Kayser C, Shanmugam VK, Vonk MC, Fligelstone K, Baldwin N, Connolly K, Ronnow A, Toth B, Suave M, Farrington S, Bernstein EJ, Crofford LJ, Czirájk L, Jensen K, Hinchcliff M, Hudson M, Lammi MR, Mansour J, Morgan ND, Mendoza F, Nikpour M, Pauling J, Riemekasten G, Russell AM, Scholand MB, Seigart E, Rodriguez-Reyna TS, Hummers L, Walker U, and Steen V | A comprehensive framework for navigating patient care in systemic sclerosis: A global response to the need for improving the practice of diagnostic and preventive strategies in SSc | Best Prac. Res. Clin. Rheumatol | 35(3) | 101707 | 2021 |
| Shirai Y, Fukue R, Kaneko Y, and Kuwana M | Clinical relevance of the serial measurement of Krebs von den Lungen-6 levels in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease | Diagnostic s (Basel) | 11(11) | 2007 | 2021 |
| Bruni C, Buch MH, De Luca G, Djokovic A, Dumitru RB, Giollo A, Polovina M, Steelandt A, Bratis K, Suliman YA, Milinkovic I, Baritussio A, Hasan G, Xintarakou A, Isomura Y, Markousis-Mavrogenis G, Tofani L, Mavrogeni S, Gargani L, Caforio ALP, Tschoepe C, Ristic A, Klingel K, Plein S, Behr E, Allanore Y, <u>Kuwana M</u> , Denton CP, Furst DE, Khann D, Krieg T, Marcolongo R, Galetti I, Seferovic P, and Matucci-Cerinic M | Primary systemic sclerosis heart involvement: a systematic literature review and preliminary consensus-based WSF/HFA definition. | J. Scleroderma Relet. Disord | 7(1) | 24-32 | 2022 |
| Shirai Y, Kawami N, Iwakiri K, and Kuwana M | Use of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, for the treatment of proton pump inhibitor-refractory reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis | J. Scleroderma Relet. Disord | 7(1) | 57-61 | 2022 |
| Kuwana M, Allanore Y, Denton CP, Distler JHW, Steen VD, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Mayes MD, Volkman ER, Miede C, Gahlemann M, Quaresma Lic M, Alves M, and Distler O | Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analyses by autoantibody status and skin score | Arthritis Rheumatol | 74(3) | 518-526 | 2022 |

| | | | | | |
|---|--|--|------------------------------|-----------|---------------------|
| Orlandi M, Landini N, Sambataro G, Nardi C, Tofani L, Bruni C, Bellando-Randone S, Blagojevic J, Melchiorre D, Hughes M, Denton CP, Luppi F, Ruaro B, Della Casa F, De Luca G, Spinicci M, Zammarchi L, Tomassetti S, Caminati A, Cavigli E, Albanesi M, Melchiorre F, Palmucci S, Vegni V, Guiducci S, Moggi-Pignone A, Allanore Y, Bartoloni A, Confalonieri M, Cortese G, Dagna L, de Cobelli F, de Paulis A, Harari S, Khanna D, <u>Kuwana M</u> , Taliani G, Lavorini F, Miele V, Morana G, Pesci A, Vancheri C, Colagrande S, and Matucci-Cerinic M | The role of chest CT in deciphering interstitial lung involvement: systemic sclerosis versus COVID-19 | Rheumatology (Oxford) | 10.1093/rheumatology/keab615 | | Epub ahead of print |
| Lescoat A, Roofeh D, Kuwana M, Lafyatis R, Allanore Y, and Khanna D | Therapeutic approaches to systemic sclerosis: Recent approvals and future candidate therapies | Clin. Rev. Allergy Immunol | 10.1007/s12016-021-08891-0 | | Epub ahead of print |
| Yomono K and Kuwana M | Outcomes in patients with systemic sclerosis undergoing early versus delayed intervention with potential disease-modifying therapies | Rheumatology (Oxford) | 10.1093/rheumatology/keab931 | | Epub ahead of print |
| Isomura Y, Shirai Y, and Kuwana M | Clinical worsening following discontinuation of tocilizumab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a single-centre experience in Japan | Rheumatology (Oxford) | 10.1093/rheumatology/keac136 | | Epub ahead of print |
| Satoshi Ebata, Ayumi Yoshizaki, Koji Oba, Kosuke Kashiwabara, Keiko Ueda, Yukari Uemura, Takeyuki Watadani, Takemichi Fukasawa, Shunsuke Miura, Asako Yoshizaki-Ogawa, Yoshihide Asano, Naoko Okiyama, Masanari Kodera, Minoru Hasegawa, Shinichi Sato. | Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial | Lancet Rheumatol. | 3 (7) | e489-e497 | 2021 |
| 長谷川 稔 | 全身性強皮症 | 新薬と臨床 | 70 (5) | 532-535 | 2021 |
| Utsunomiya A, Chino T, Oyama N, Niwa S, Hasegawa M. | A curcumin-derivative LG283 that inhibits TGF- β /Smad/Snail-dependent mesenchymal transition ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis and vascular injury | J Invest Dermatol. | 141 (5) | S82 | 2021 |
| Utsunomiya A, Luong VH, Chino T, Oyama N, Matsushita T, Ishii N, Ogasawara H, Imai T, Hasegawa M. | Anti-fractalkine monoclonal antibody therapy ameliorates murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease | J Invest Dermatol. | 141 (10) | S149 | 2021 |
| Utsunomiya A, Luong VH, Chino T, Oyama N, Matsushita T, Ishii N, Ogasawara H, Imai T, Hasegawa M. | Blockade of CX3CL1-CX3CR1 pathway inhibits mouse sclerodermatous chronic graft-versus-host disease model | The 46h Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology プログラム | | 229 | 2021 |
| Kasamatsu H, Chino T, Hasegawa T, Utsunomiya N, Utsunomiya A, Oyama N, Yamada M, Hasegawa M. | A calpain inhibitor ALLN attenuates bleomycin-induced skin fibrosis in a mice model | The 46h Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology プログラム | | 230 | 2021 |
| 長谷川 稔 | 硬化性苔癬 | Clinical Derma. | 23 (2) | 3-6 | 2021 |
| 長谷川 稔、吉崎 歩、佐藤伸一 | 強皮症の新規治療 | ラジオNIKKEI マルホ皮膚科セミナー | No. 275 | 4-14 | 2022 |
| Hatano M, et al | Positive Predictors for Response to Ambrisentan Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension | Int Heart J | 63 | 99-105 | 2022 |
| Tamura Y, Hatano M, et al | Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR). | BMC Pulm med | 21 | | 2021 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|--------|-----------|------|
| Ikawa T, Hatano M, et al | Association of serum CCL20 levels with pulmonary vascular involvement and primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis. | Int J Rheum Dis | 24 | 711-718 | 2021 |
| 波多野 将 | 結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症診療の新展開 | 日本内科学会雑誌 | 110 | 2213-2220 | 2021 |
| 波多野 将 | 肺高血圧症に関わる医療制度について | 循環器内科 | 90 | 225-230 | 2021 |
| 波多野 将 | 肺高血圧症診療の現状推進基本計画 | 循環器内科 | 90 | 35-41 | 2021 |
| Sawamura S, Mijiddorj Myangat T, Kajihara I, Tanaka K, Ide M, Sakamoto R, Otsuka-Maeda S, Kanemaru H, Nishimura Y, Kanazawa-Yamada S, Kashiwada-Nakamura K, Honda N, Makino K, Aoi J, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. | Genomic landscape of circulating tumour DNA in metastatic extramammary Paget's disease | Exp Dermatol | 31(3) | 341-348 | 2022 |
| Myangat TM, Wada S, Sawamura S, Kajihara I, Kimura T, Kashiwada-Nakamura K, Makino K, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S. | Microsatellite instability analysis using Promega panel in cutaneous squamous cell carcinoma. | J Dermatol | 49(2) | e67-e68 | 2022 |
| Kashiwada-Nakamura K, Myangat TM, Kajihara I, Kanemaru H, Sawamura S, Makino K, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S. | Circulating Janus kinase family DNA levels in psoriasis: elevated JAK2 DNA copy number in cell-free DNA. | J Dermatol | 49(3) | e106-e107 | 2022 |
| Miyashita Y, Yoshida T, Takagi Y, Tsukamoto H, Takashima K, Kouwaki T, Makino K, Fukushima S, Nakamura K, Oshiumi H. | Circulating extracellular vesicle microRNAs associated with adverse reactions, proinflammatory cytokine, and antibody production after COVID-19 vaccination. | NPJ Vaccines | 7(1) | 16 | 2022 |
| Tanaka K, Myangat TM, Sawamura S, Otsuka-Maeda S, Sakamoto R, Kanazawa-Yamada S, Kanemaru H, Makino K, Aoi J, Kajihara I, Ihn H. | Genomic mutational profiling of circulating tumour DNA in metastatic angiosarcoma. | J Eur Acad Dermatol Venereol. | 35(4) | e293-e295 | 2021 |
| Otsuka-Maeda S, Mijiddorj MT, Kajihara I, Sakamoto R, Yamada-Kanazawa S, Kanemaru H, Nishimura Y, Sawamura S, Makino K, Aoi J, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. | Overexpression of Janus kinase 2 protein in extramammary Paget's disease. | Jpn J Clin Oncol | 51(7) | 1176-1178 | 2021 |
| Mizuhashi S, Kajihara I, Sawamura S, Kanemaru H, Makino K, Aoi J, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. | Skin microbiome in acral melanoma: Corynebacterium is associated with advanced melanoma. | J Dermatol | 48(1) | e15-e16 | 2021 |
| Kaneko A, Kanemaru H, Kajihara I, Mijiddorj T, Miyauchi H, Kuriyama H, Kimura T, Sawamura S, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. | Liquid biopsy-based analysis by ddPCR and CAPP-Seq in melanoma patients. | J Dermatol Sci | 102(3) | 158-166 | 2021 |
| Maeda-Otsuka S, Myangat TM, Kajihara I, Sakamoto R, Yamada-Kanazawa S, Sawamura S, Makino K, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. | Status of microsatellite stability in angiosarcoma: Angiosarcoma is a microsatellite stable tumor. | J Dermatol | 48(8) | e368-e369 | 2021 |
| Kusaba Y, Kajihara I, Sakamoto R, Maeda-Otsuka S, Yamada-Kanazawa S, Sawamura S, Makino K, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S. | Overexpression of tumor endothelial marker 8 protein predicts poor prognosis in angiosarcoma. | J Dermatol | 48(10) | e514-e516 | 2021 |
| Takei I, Sawamura S, Myangat TM, Kajihara I, Kanemaru H, Kashiwada-Nakamura K, Makino K, Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S. | Clinical significance of skin colonization of Pseudomonas aeruginosa in cutaneous squamous cell carcinoma. | J Dermatol | 48(12) | e581-e582 | 2021 |
| Kanemaru H, Mizukami Y, Kaneko A, Tagawa H, Kimura T, Kuriyama H, Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. | A mechanism of cooling hot tumors: Lactate attenuates inflammation in dendritic cells. | iScience | 24(9) | 103067 | 2021 |
| Tani S, Kaminaka C, Nishiyama K, Yariyama A, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Yamamoto Y, Makino K, Makino T, Jinnin M. | yRNA3 up-regulation in cultured dermal fibroblasts and yRNA4 down-regulation in the sera of scleroderma patients. | J Dermatol Sci | 102(1) | 68-71 | 2021 |
| Noguchi H, Kubo M, Kashiwada-Nakamura K, Makino K, Aoi J, Fukushima S. | Topical efinaconazole: A sequential combination therapy with oral terbinafine for refractory tinea unguium. | J Dermatol | 48(9) | 1401-1404 | 2021 |
| Mizuhashi S, Fukushima S, Ishibashi T, Kuriyama H, Kimura T, Kanemaru H, Kajihara I, Makino K, Miyashita A, Aoi J, Kita K, Ihn H. | Nucleosome assembly protein 1-like 4, a new therapeutic target for proliferation and invasion of melanoma cells. | J Dermatol Sci | 102(1) | 16-24 | 2021 |
| Sakamoto R, Kajihara I, Mijiddorj T, Otsuka-Maeda S, Sawamura S, Nishimura Y, Kanemaru H, Kanazawa-Yamada S, Nakamura K, Honda N, Makino K, Aoi J, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Morinaga J, Komohara Y, Ihn H. | Existence of Staphylococcus aureus correlates with the progression of extramammary Paget's disease: potential involvement of interleukin-17 and M2-like macrophage polarization. | Eur J Dermatol | 31(1) | 48-54 | 2021 |
| Baral H, Uchiyama A, Yokoyama Y, Sekiguchi A, Yamazaki S, Amalia SN, Inoue Y, Ogino S, Torii R, Hosoi M, Matsuzaki T, Motegi SI. | Antifibrotic effects and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes in a systemic sclerosis mouse model: Possible contribution of miR-196b-5p. | Journal of Dermatological Science | 104(1) | 39-47 | 2021 |

| | | | | | |
|---|---|------------------------|-------|-------------|------|
| Baral H, Sekiguchi A, Uchiyama A, Nisaa Amalia S, Yamazaki S, Inoue Y, Yokoyama Y, Ogino S, Torii R, Hosoi M, Akai R, Iwawaki T, Ishikawa O, Motegi SI. | Inhibition of skin fibrosis in systemic sclerosis by botulinum toxin B via the suppression of oxidative stress. | Journal of Dermatology | 48(7) | :1052-1061. | 2021 |
| Nishio M, Endo Y, Kosaka K, Saito S, Uehara A, Yamazaki S, Sekiguchi A, Ishikawa O, Motegi SI. | Anti-aminoacyl-tRNA synthetases antibody | Journal of Dermatology | 48(2) | :e110-e111. | 2021 |
| 茂木精一郎、清水晶 | 強皮症のレイノー現象や手指潰瘍に対する治療に関する最新の話題 ボツリヌス毒素局所注入療法が有用であり、適応疾患の拡大が期待される | 日本医事新報 | 5092 | 52-53 | 2021 |
| 茂木精一郎 | 最近のトピックス2021 Clinical Dermatology 2021】皮膚疾患治療のポイント 強皮症に伴うRaynaud現象・手指潰瘍に対するボツリヌス毒素局所注入療法 | 臨床皮膚科 | 75(5) | Page115-119 | 2021 |
| Ishikawa M, Yamamoto T. | Antifibrotic effects of C-C chemokine re | Exp Dermatol | 30 | 179-184 | 2021 |
| Ito T, Mori T, Miura T, Yamamoto T. | Pediatric-onset solitary morphea profunda | Int J Dermatol | 60 | e116-e117 | 2021 |
| 山本俊幸 | 小児膠原病のnatural course | 皮膚病診療 | 43 | 220-227 | 2021 |
| 山本俊幸 | 小児の膠原病の皮疹 | 日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌 | 3 | 381-390 | 2021 |

令和4年2月14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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> | 大阪大学医学部附属病院 | <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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 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) |
| 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" 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"/> |
| 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)

R3.4~R4.1までの期間分は東京大学で倫理審査済ですが、R4.2以降の分に関しましては現在東北大学で申請中です。

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した) |

(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4年2月14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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・特任講師(常勤)

(氏名・フリガナ) 植田 郁子・ウエダ イクコ

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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> | 大阪大学医学部附属病院 | <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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4年 2月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 田中 雄二郎

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 沖山 奈緒子 ・ オキヤマ ナオコ

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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> | 筑波大学 | <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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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・疾患レジストリに関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部膠原病リウマチ内科学・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月14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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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 3 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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> | 日本医科大学 | <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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 2 月 22 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

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和 3 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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 2 月 18 日

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 3 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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> | 和歌山県立医科大学 | <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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 2 月 25 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 学長

氏名 塚本 泰司

次の職員の令和 3 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・疾患レジストリに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部免疫リウマチ内科学・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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3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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院医学系部門 ・ 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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> | 福井大学 | <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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究 (20FC1013)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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 和田 隆志

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学・准教授
(氏名・フリガナ) 濱口 儒人 (ハマグチ ヤスヒト)

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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 2 月 25 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 小川 久雄

次の職員の令和 3 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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院生命科学研究部・特任准教授
(氏名・フリガナ) 牧野 雄成 (マキノ カツナリ)

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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月22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 石崎 泰樹

次の職員の令和3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・疾患レジストリに関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 茂木 精一郎・モテギ セイイチロウ

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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月17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3年度厚生労働科学研究費補助金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・疾患レジストリに関する研究
3. 研究者名 (所属部署・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) |
| 人を対象とする生命科学・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"/> |
| 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"/> |
| 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。