

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.