

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
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	東北大学大学院医学系研究科皮膚科学 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	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、疾患特異的な自己抗体の出現と皮膚や内臓臓器の線維化と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、しばしば予後不良である。このため、临床上問題となることが多いのは、発症早期で、かつdcSScまた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において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。厚労省の研究班で新たに2021年1月より登録を開始し、2年間の間に92例が登録された。このレジストリは今後も継続していく予定で、今後より多くの症例について経時的にデータを取得したうえで解析予定である。このため、今回は以前の研究班の時に採取したデータを用いて、以前よりも詳細に経過予測因子の検討を行った。その結果、発症早期dcSScにおいて、既知の予測因子に加え、手指屈曲距離がその後の皮膚硬化の重症度や手指潰瘍の出現リスクの予測に有用であることが示唆された。

## A. 研究目的

### 研究の背景

全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) は皮膚や内臓臓器の線維性と血管障害を特徴とする慢性難治性疾患であり、ほとんどの症例では血清中に特異的な自己抗体が検出される<sup>1)</sup>。強い皮膚硬化による関節屈曲拘縮、間質性肺炎などの重度の臓器病変、手指潰瘍などは、身体機能を大きく損なう。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ている<sup>2)</sup>。また、本邦における多施設のランダム化比較試験<sup>3)</sup>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。今後は、症状の進行する症例を見極めて、このような治療の必要性を判断する必要がある。

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)と四肢の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<sup>4)</sup>。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などの重篤な内臓病変や手指の潰瘍が進行しうる。このため、臨床上前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が<sup>5-7)</sup>、SScの臨床症状やその経過は人種によって異なると考えられている。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、将来の皮膚硬化、ILD、手指潰瘍などの進行を予測する臨床所見についての詳細な検討が不足している。

### 研究の目的/意義

本邦SSc患者における臨床像、自然経過、進行予測因子、治療反応性などの解析を行うことを目的に、2021年1月より当研究班で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している。そして、登録患者について1年毎に同様の臨床情報を収集する。2022年12月末の時点で92例が登録されている。今後さらに症例を集積して追跡した後に、解析する予定である。

それに先立ち、今回は以前の研究班で収集したレジストリを用いて、4年度の臨床症状を予測する初回登録時の臨床所見を解析することにした。

## B. 研究方法

### 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

## 研究概要

### 1) 登録施設

金沢大学医学部附属病院、北里大学医学部附属病院、熊本大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、札幌医科大学附属病院、筑波大学医学部附属病院、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、東京大学医学部附属病院、長崎大学医学部附属病院の計10施設を受診した患者を対象とした。各施設において倫理委員会の承認を受け、登録開始時には患者や家族に十分な説明を行って同意を得たうえで施行した。各施設の登録データは名前が特定できないように暗号化したうえで、金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学教室に送付され、同施設で厳重に管理された。

### 2) 対象

登録の対象は、1980年ACR分類予備基準で全身性強皮症の診断を満たし、臨床症状より①早期例(初発症状から5年以内または皮膚硬化出現から3年以内)、かつ②重症例[diffuse cutaneous SSc(dcSSc)または間質性肺炎(ILD)を有するlimited cutaneous SSc(lcSSc)]とした。2002年1月以降に該当施設を受診した症例を対象として、その後は1年ごとに経過登録を行った。

### 3) データ登録

以下の項目を登録し、今回の解析に用いた。性別、登録時の年齢、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)、全身性強皮症の病型、本研究班で日本人強皮症用に改良されたhealth assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI)、抗トポイソメラーゼI抗体の有無、抗セントロメア抗体の有無、開口距離、手の伸張距離、手指の屈曲距離、手指潰瘍の有無、指尖部陥凹性瘢痕の有無、間質性肺炎の有無(HRCTによる)、ドプラー心エコーでの推定右室収縮期圧の上昇(35mmHg以上)、腎クリーゼの有無、上部消化管逆流症状の有無、不整脈の有無、腎機能障害の有無、関節病変の有無、%VC値、%DLco値、血清KL-6値、血清SP-D値、ステロイド投与の有無と投与量、シクロフォスファミド投与の有無、その他の免疫抑制剤投与の有無、循環改善薬の有無。

### 4) 解析

解析にはSPSS (Ver 28.0)を用いた。4年後のmRSS、%VC値、HAQ-DIを予測する因子を重回帰分析を用いて、4年以内に手指潰瘍が出現する危険因子をロジスティック回帰分析を用いて検討した。

## C. 研究成果、D. 考察

2002年1月から2013年12月までに4年以上データ登録された115例(女性87例、男性28例)につ

いて解析した。年齢と罹病期間の中央値はそれぞれ52歳と22ヶ月であった。dcSSc 90例（その中でILDあり47例）、ILDを有するlcSSc 25例で、抗セントロメア抗体陽性例と抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例は、それぞれ14例と73例であった。

初回登録時のmRSS、%VC、HAQ-DIのそれぞれの中央値は19、96.4%、0.125であった。手指潰瘍はそれぞれ17.4%に認められた。

4年後のmRSSと関連する初回登録時の臨床所見として、初回のmRSSと手指屈曲距離が有意な因子であることが示された(表1)。手指屈曲距離(finger flexion)は、active fist closureやfinger-to-palm distanceとも呼ばれ、手を握った時の指先と手掌の間の距離を測定したものである<sup>8)</sup>。図1に示すように、手掌を上に向けて手を握ってもらい、環指の指尖と手掌の遠位水平シワ(いわゆる感情線)の間の最短距離を、左右それぞれ測定する。正常値は0mmで、関節屈曲拘縮およびMCP関節の屈曲制限が進行すると徐々に拡大する。経時的な変化を調べると、dcSScでは皮膚硬化が急速に進行する時期に増大し、その後はほぼ一定かゆっくり改善することが知られている。このため、発症早期のこの距離の増加がその後の皮膚硬化の重症度と関連したのは、理解できる結果と思われた。

次にILDの重症度の指標として使用される%VC値の4年後の値と関連する初回の臨床データを検討した。初回の%VC値だけが有意に相関したが、抗トポイソメラーゼ I 抗体の存在も相関する傾向があった(表2)。抗トポイソメラーゼ I 抗体では間質性肺炎が高率で重症例が多いことがよく知られている。

身体機能障害の程度の指標であるHAQ-DIの4年後の値は、初回のHAQ-DIと有意に正の相関、初回の%VC値と有意な負の相関を示した(表3)。間質性肺炎の重症度が、その後の生活機能の低下に大きく影響することが示唆される。

最後に4年以内に手指潰瘍が新たに出現する初回の危険因子を解析した。初回登録時の手指潰瘍の存在と手指の屈曲距離が有意な危険因子であり、指尖部陥凹性癒痕や抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性も有意ではないものの関連が示唆された(表4)。手指潰瘍が一度生じた症例は再発しやすいことや、指尖部陥凹性癒痕や抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例は手指潰瘍が生じやすいことが既に報告されている。一方、手指の屈曲距離が長いとその後潰瘍ができやすいことは知られていない。手指の屈曲距離が長い症例は、通常完全に指を伸展することも出来なくなっており、このことが手指の血流障害による潰瘍や屈曲した手指関節背面の潰瘍形成に寄与している可能性がある。

## E. 結論

国内の多施設共同で、新たな発症早期のSScのレジストリ登録を開始し、2年間で92例が登録され、さらに症例の集積を進めている。また、以前の発症早期のSScのレジストリ登録データを用いて解析したところ、新たな知見として、初回登録時の手指屈曲距離が4年後のmRSSや4年以内の手指潰瘍の出現と関連することが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

5th International Conference of Cutaneous Lupus Erythematosus, Tokyo, May 9-10, 2023.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## <文献>

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
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.
6. 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. Au K, Mayes MD, Maranian P, Clements PJ, Khanna D, Steen VD, et al. Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. *Arthritis Care Res.* 2010;62(12):1772-8.

図1 手指屈曲距離の測定



表 1. 4年後の mRSS と関連する因子

変数	回帰係数	95%信頼区間	p 値
初回の mRSS	0.231	0.080-0.383	0.003
初回の手指屈曲距離	0.204	0.073-0.335	0.002

表 2. 4年後の%VC と関連する因子

変数	回帰係数	95%信頼区間	p 値
初回の%VC	0.797	0.603-0.992	<0.001
抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性	-6.785	-14.084-0.514	0.068

表 3. 4年後の HAQ-DI と関連する因子

変数	回帰係数	95%信頼区間	p 値
初回の HAQ-DI	0.494	0.299-0.689	<0.001
初回の%VC	-0.007	-0.013- -0.001	0.016

表 4. 4年以内の手指潰瘍の出現と関連する因子

変数	オッズ比	95%信頼区間	p 値
初回の手指潰瘍あり	3.927	(1.145 ~ 13.466)	0.03
初回の手指屈曲距離	1.043	(1.002 ~ 1.085)	0.04
初回の指尖部陥凹性癒痕あり	2.113	(0.783 ~ 5.706)	0.14
抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性	1.871	(0.711 ~ 4.921)	0.205