

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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皮膚科学 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	福井大学医学部皮膚科学 教授
	波多野 将	東京大学医学部附属病院高度心不全治療センター 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 貴充	熊本大学病院皮膚科・形成再建科 講師
	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
	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1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	金沢大学附属病院リハビリテーション部 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
	吉崎 歩	東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師

研究要旨

全身性強皮症について、2003年以降の20,000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重症型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た。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時に同様のアンケート方式による全国疫学調査を行った。全身性強皮症の後ろ向き大規模疫学調査については、本邦の疫学データを示し、今後さらに解析を継続し予後因子の特定を進める。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全国

疫学調査では、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に繋がると考えられる。ガイドラインの改訂については、クリニカルクエスション (Clinical Question: CQ) を設定し、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 に準拠し、日本医学図書館協会に依頼し網羅的な文献検索を行い、CQ に対する推奨文・推奨度・解説を作成した。推奨文・推奨度の決定は修正デルファイ法に基づいて行い、推奨度・合意度を示した。必要な手続きを経て全身性強皮症診療ガイドライン (2023 年版 [予定]) として刊行を予定している。本研究班によるこれらの研究を通して本邦の患者像の実態解明とともに、患者の予後の改善に資する成果が期待される。

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多く、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時に同様の方法により、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. 重症型全身性強皮症早期例レジストリ研究

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

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（クリニカルクエスチョン）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、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 に準拠し、今回から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。根拠となる文献の要約や説明を記載する。各 CQ について、推奨文・推奨度の決定は修正デルファイ法に基づいて行い、推奨の強さ・合意度を示す。

6. 限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関するアンケート調査

平成28年の限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインについて、本研究班班員の所属施設および関連病院に対して、アンケート調査を行う。

（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 年度から 2008 年度まで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。最新の強皮症の臨床疫学を明らかにするとともに、厚労省 ICT・AI 研究事業で構築した機械学習モデルを用いて予後因子の抽出を行った。特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票を用いた調査として、1999 年度に登録された 10,956

例の強皮症患者を対象に新海らによって解析が行われた調査と比較した。強皮症の男女比は、女性に多い傾向は、1999 年度の調査と一致していたが、限局皮膚硬化型全身性強皮症とびまん皮膚硬化型全身性強皮症との間で差があることが示された。自己抗体の陽性率については、抗トポイソメラーゼ I 抗体 (23%)、抗セントロメア抗体 (39%) とも前回調査と同程度の陽性率を示した。合併症との関係において、肺線維症は抗トポイソメラーゼ I 抗体との相関が強く、抗セントロメア抗体との相関が弱い傾向は一致した。肺高血圧症の予後因子として、多変量解析では両側肺線維症、強皮症腎クリーゼ、抗トポイソメラーゼ I 抗体、プロスタグランジン製剤の使用があげられた（資料 1）。一方、深層学習は、多変量解析と異なり、すべての症例情報に基づいた予測モデルを構築できることから、高い予測精度を得ることができる。今後は、臨床経過を機械学習させることで、初診時の所見から症例をクラスタリングすることで、新たな予後因子の特定を進める。

2. および 3. アンケート方式による小児期発症全身性強皮症・限局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った。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」作成に参加した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・サポートが担当した。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。

令和 3 年 8 月から 1 次調査を全国 3005 箇所の医療機関（異なる診療科の重複あり）に発送し、1842 機関から回答があった。有患者施設数は 129 施設、患者数は 371 例であった。令和 3 年 10 月から、1 次調査のうち有患者の機関に 2 次調査の発送を開始し、351 例について回答があった。

小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症それぞれについて、有病率、臨床像、治療内容について検討した。小児発症全身性強皮症として 132 例（女性 78.0%）を解析対象とした。びまん皮膚硬化型の割合が多く、諸外

国の小児や成人と比較して抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例が多かった。主な臓器合併症の頻度は諸外国の小児と概ね類似しており、とくに肺高血圧症が少ないことや腎合併症が少ないことは共通であった。治療はステロイドの使用率や免疫抑制薬の使用率が高かった（資料 2）。小児期発症限局性強皮症についても臨床像や治療内容について検討中である（資料 3）。

4. 重症型全身性強皮症早期例レジストリ研究

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肺疾患あり。
- ・ 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、登録事業を開始した。令和 3 年度より登録を開始し、可能であれば次年度以降も継続して登録症例を集積し、新規発症の全身性強皮症患者の治療による改善状況、病気の進行状況の把握、合併症、QOL の評価を行うことを検討する。新たな症例登録レジストリにおいて令和 4 年 12 月までに 87 例の新規患者が登録されている。

5. 全身性強皮症の診療ガイドライン改訂

H28 年に出版された全身性強皮症診療ガイドラインにあった臓器別のカテゴリーに、新たに「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。作成した CQ に対する日本医学図書館協会の協力を得て網羅的な文献検索を行い、それに対する推奨文・推奨度・解説を作成した。推奨文・推奨度の決定は修正デルファイ法に基づいて行い、推奨度・合意度を示した（資料 4）。所定の手続きを経て全身性強皮症診療ガイドライン（2023 年版〔予定〕）として刊行を予定している。

6. 限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関するアンケート調査

平成 28 年の限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインについて、本研究班班員の所属施設および関連病院に対して、アンケート調査を行った（資料 5）。診断名に関する問題点や、診断の際の検査、治療に関して解説が不十分であるなどの指摘を受け、次年度以降に全国規模のアンケート調査を予定し、その改訂について検討する。

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および患者の予後を改善に資する成果が期待される。

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。また限局性強皮症は、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。本研究班では、特に小児科領域の専門家をメンバーに加え、小児期発症例の全国調査を開始した。全国医療機関に対して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調査を同時に行うことで、別々に依頼した場合に比べて、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ること、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

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。また、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。とくに小児と成人の類似点・相違点を明らかにすることにより、今後の小児期発症例の成人への移行期医療の問題点などの検証や、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改訂に重要な参考資料となりうる。

再度新たに開始した重症型全身性強皮症早期例レジストリ研究は令和3年度より症例登録を開始し、次年度以降も継続して登録症例を集積を行う。将来的には発症5年後、10年後の患者臨床像から、新規発症の全身性強皮症患者の治療による改善状況、病気の進行状況の把握、合併症、QOLの評価、重症化の予測因子の解明などを行うことを検討する。1) 難病プラットフォームへの移行、2) 臨床情報だけではなく、生体試料の収集、3) これらから得られる情報をもとにした治療薬開発基盤の構築など次年度以降の検討課題である。

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版は英文化したもの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、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。最新のエビデンスに基づくガイドラインの改訂を行い（資料4）、今後所定の手続きを経て全身性強皮症診療ガイドライン（2023年版〔予定〕）として刊行を予定している。新しいガイドラインの公表により、本症の標準的治療のさらなる周知に繋がること、強皮症診療や予後が改善していくことが期待できる。

平成28年の限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインについて、本研究班班員の所属施設および関連病院に対して行ったアンケート調査では、診断名に関する問題点や、診断の際の検査、治療に関して解説が不十分であるなどの指摘を受け、次年度以降に全国規模のアンケート調査の実施や、その改訂について検討する。

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重症型早期例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。ガイドラインの改訂については、全身性強皮症診療ガイドライン（2023年版〔予定〕）として刊行を予定しており、診療レベルの向上につながることを予想される。本研究班による研究全体を通して、本邦の患者像の実態解明とともに、患者の予後の改善に貢献できると期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubota N, Tanaka R, Ichimura Y, Konishi R, Tso JY, Tsurushita N, Nomura T, Okiyama N. Blockade of CD122 on memory T cells in the skin suppresses sclerodermatous graft-versus-host disease. *J Dermatol Sci*; Online, 2023.
2. Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, and Kondoh Y. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements. *Expert Rev Respir Med*; online ahead of print, 2023.
3. Kuwana M, Abe K, Kinoshita K, Matsubara H, Minatsuki S, Murohara T, Sakao S, Shirai Y, Tahara N, Tsujino I, Takahashi K, Kanda S, and Ogo T. Efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled treprostinil in Japanese patients with pulmonary arterial. *Pulm Circ* 13;e12198, 2023.
4. Khanna D, Maher TM, Volkman ER, Allanore Y, Smith V, Assassi S, Kreuter M, Hoffmann-Vold AM, Kuwana M, Stock C, Alves M, Sambevski S, Denton CP on behalf of the SENSICIS trial investigators. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression. *RMD Open* 9;e00285, 2023.
5. Nagahata K, Suzuki C, Takahashi H. Spurious macrocytic anemia in a patient with systemic lupus erythematosus: cold agglutinin disease. *Clin Rheumatol*, 2023.
6. Ishikawa M, Endo Y, Yamazaki S, Sekiguchi A, Uchiyama A, Motegi SI. Real-world effectiveness and safety of bosentan in Japanese patients with

- systemic sclerosis: A single-center retrospective study. *Journal of Dermatology*; in press, 2023.
7. Wang W, Bale S, Wei J, Yalavarthi B, Bhattacharyya D, Yan JJ, Abdala-Valencia H, Xu D, Sun H, Marangoni RG, Herzog E, Berdnikovs S, Miller SD, Sawalha AH, Tsou PS, Awaji K, Yamashita T, Sato S, Asano Y, Tirupathi C, Yeldandi A, Schock BC, Bhattacharyya S, Varga J. Fibroblast A20 governs fibrosis susceptibility and its repression by DREAM promotes fibrosis in multiple organs. *Nat Commun* 13(1);6358, 2022.
 8. 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 (TNFSF14) to the Development of Systemic Sclerosis by Modulating IL-6 and T Helper Type 1 Chemokine Expression in Dermal Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 142(6);1541-1551, 2022.
 9. 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);860-870, 2022.
 10. Ichimura Y, Ikei H, Konishi R, Zeniya M, Okai T, Nomura T, Negishi K, Okiyama N. Relevance of leukemia inhibitory factor to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive interstitial lung disease. *Rheumatology(Oxford)*; online, 2022.
 11. Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng RX, Otomo N, 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 YF, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Lau YL, Yamaji K, Zhu Z, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y. Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study. *Ann Rheum Dis* 81;1273-1280, 2022.
 12. Kimura N, Kawahara T, Uemura Y, Atsumi T, Sumida T, Mimura T, Kawaguchi Y, Amano H, Iwasaki Y, Kaneko Y, Matsui T, Muro Y, Imura Y, Kanda T, Tanaka Y, Kawakami A, Jinnin M, Ishii T, Hiromura K, Miwa Y, Nakajima H, Kuwana M, Nishioka Y, Morinobu A, Kameda H, Kohsaka H. Branched chain amino acids in the treatment of polymyositis and dermatomyositis: a phase II/III, multi-center, randomized controlled trial. *Rheumatology* 61;4445-4454, 2022.
 13. Watanabe A, Shima Y, Takahashi H, Akiyama Y, Kodera M, Jinnin M, Azuma N, Ishii K, Kumanogoh A. Arm heating to relieve Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: A single-arm multicentre prospective clinical trial. *Modern Rheumatology* roac116;1-7, 2022.
 14. Bruni C, Buch MH, Djokovic A, De Luca G, Dumitru RB, Giollo A, Galetti I, Steelandt A, Bratis K, Suliman YA, Milinkovic I, Baritussio A, Hasan G, Xintarakou A, Isomura Y, Markousis-Mavrogenis G, Mavrogeni S, Gargani L, Caforio ALP, Tschöpe C, Ristic A, Plein S, Behr E, Allanore Y, Kuwana M, Denton CP, Furst DE, Khann D, Krieg T, Marcolongo R, Pope A, Distler O, Seferovic P, and Matucci-Cerinic M. Consensus on the assessment of Systemic Sclerosis-associated primary Heart Involvement: WSF/HFA guidance on screening, diagnosis, and follow-up assessment. *J. Scleroderma Relet. Disord*: in press.
 15. 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*; online ahead of print.
 16. Hughes M, Allanore Y, Baron M, del Galdo F, Denton CP, Frech T, Furst D, Galetti I, Dagna L, Herrick A, Kuwana M, Matucci-Cerinic P, McMahan Z, Murray C, Proudman S, and Matucci-Cerinic M. Proton pump inhibitors in systemic sclerosis, a reappraisal to optimise the fight against reflux. *Lancet Rheumatol* 4(11);e795-e803, 2022.
 17. Kuster S, Jordan S, Elhai M, Held U, Steigmiller K, Bruni C, Cacciapaglia F, Vettori S, Siegert E, Rednic S, Codullo V, Airo P, Braun-Moscovici Y, Hunzelmann N, Joao Salvador M, Riccieri V, Gheorghiu AM, Alegre Sancho JJ, Romanowska-Prochnicka K, Castellví I, Kötter I, Truchetet ME, López-Longo FJ, Novikov PI, Giollo A, Shirai Y, Belloli L, Zanatta E, Hachulla E, Smith V, Denton C, Ionescu RM, Schmeiser T, Distler JHW, Gabrielli A, Hoffmann-Vold AM, Kuwana M, Allanore Y, Distler O, and EUSTAR collaborators. Effectiveness and safety of tocilizumab in patients

- with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort. *RMD Open* 8(2);e002477, 2022.
18. 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)* 61(11);4491-4496, 2022.
 19. Kakkar V, Assassi S, Allanore Y, Kuwana M, Denton C, Khanna D, and Del Galdo F. Type 1 interferon activation in SSc: a biomarker, a target or the culprit? *Opinion Rheumatol* 34(6); 357-364, 2022.
 20. Yomono K and Kuwana M. Outcomes in patients with systemic sclerosis undergoing early vs delayed intervention with potential disease-modifying therapies. *Rheumatology(Oxford)* 61(9);3677-3685, 2022.
 21. Kuwana M, Saito A, Sakamoto W, Raabe C, and Saito K. Incidence rate and prevalence of systemic sclerosis and systemic-sclerosis-associated interstitial lung disease in Japan: analysis using Japanese claims databases. *Adv. Ther* 39(5);2222-2235, 2022.
 22. 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, Kuwana M, 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)* 61(4);1600-1609, 2022.
 23. 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.
 24. 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 Relat. Disord* 7(1);57-61, 2022.
 25. 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, Kuwana M, 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.
 26. Sawamura S, Makino K, Ide M, Shimada S, Kajihara I, Makino T, Jinnin M, Fukushima S. Elevated Alpha 1(I) to Alpha 2(I) Collagen Ratio in Dermal Fibroblasts Possibly Contributes to Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci* 23(12);6811, 2022.
 27. Tabata K, Kaminaka C, Yasutake M, Matsumiya R, Inaba Y, Yamamoto Y, Jinnin M, Fujii T. Forearm porphyrin levels evaluated by digital imaging system are increased in patients with systemic sclerosis compared with patients in pre-clinical stage. *Intractable Rare Dis Res* 11(1);1-6, 2022.
 28. Murayama K, Ikegami I, Kamekura R, Sakamoto H, Yanagi M, Kamiya S, Sato T, Sato A, Shigehara K, Yamamoto M, Takahashi H, Takano KI, Ichimiya S. CD4+CD8+ T follicular helper cells regulate humoral immunity in chronic inflammatory lesions. *Front Immunol*, 2022.
 29. Utsunomiya A, Chino T, Kasamatsu H, Hasegawa T, Utsunomiya N, Luong VH, Matsushita T, Sasaki Y, Ogura D, Niwa SI, Oyama N, Hasegawa M. The compound LG283 inhibits bleomycin-induced skin fibrosis via antagonizing TGF- β signaling. *Arthritis Res Ther* 24(1);94, 2022.
 30. Oyama N, Hasegawa M. Lichen Sclerosus: A Current Landscape of Autoimmune and Genetic Interplay. *Diagnostics (Basel)* 12(12);3070, 2022.
 31. Sawamura S, Makino K, Ide M, Shimada S, Kajihara I, Makino T, Jinnin M, Fukushima S. Elevated Alpha 1(I) to Alpha 2(I) Collagen Ratio in Dermal Fibroblasts Possibly Contributes to Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci* 23(12);6811, 2022.
 32. Endo Y, Kim J, Uchiyama A, Yasuda M, Hara K, Motegi SI. Spontaneous pneumomediastinum developed after steroid pulse therapy in diffuse

- cutaneous systemic sclerosis patient: A case report. *Journal of Dermatology* 49(6);e185-e186, 2022.
33. Saito S, Endo Y, Nishio M, Uchiyama A, Uehara A, Toki S, Yasuda M, Ishikawa O, Muro Y, Motegi SI. Anti-polymyositis/Scl antibody-positive overlap syndrome of diffuse cutaneous systemic sclerosis, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, and antiphospholipid syndrome. *Journal of Dermatology* 49(2);294-298, 2022.
 34. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Asano Y, Okiyama N, Koderia 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.
 35. 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
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Fujimoto M, Asai J, Asano Y, Ishii T, Iwata Y, Kawakami T, Koderia M, Abe M, Amano M, Ikegami R, Isei T, Isogai Z, Ito T, Inoue Y, Irisawa R, Ohtsuka M, Omoto Y, Kato H, Kadono T, Kaneko S, Kanoh H, Kawaguchi M, Kukino R, Kono T, Koga M, Sakai K, Sakurai E, Sarayama Y, Shintani Y, Tanioka M, Tanizaki H, Tsujita J, Doi N, Nakanishi T, Hashimoto A, Hasegawa M, Hayashi M, Hirosaki K, Fujita H, Fujiwara H, Maekawa T, Matsuo K, Madokoro N, Motegi SI, Yatsushiro H, Yamasaki O, Yoshino Y, Pavoux AJL, Tachibana T, Ihn H; Japanese Dermatological Association Guidelines. Wound, pressure ulcer and burn guidelines - 4: Guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers. *J Dermatol.* 47;1071-1109, 2020.
 40. 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
 50. Yamamoto T, Ito T, Asano Y, Sato S, Motegi S, Ishikawa O, Matsushita T, Kazuhiko Takehara K, Makino T, Okiyama N, Fujimoto M, Jinnin M, Ihn H. Characteristics of Japanese patients with eosinophilic fasciitis: a multicenter brief study. *J Dermatol* 47; 1391-e1394, 2020.
 51. 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* in press
 52. 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
- ## 2. 学会発表
1. Yuki Ichimura, Risa Konishi, Toshifumi Nomura, Manabu Fujimoto, Naoko Okiyama. Autoimmunity against melanoma differentiation-associated protein 5 induces interstitial lung disease in mice. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
 2. Y. Ishikawa, Systemic Sclerosis Working Group of Japan Ministry of Health, Labor and Welfare, C. TERAOKA; Riken, Ctr. for Integrative Med. Sci., Yokohama, Japan, Shizuoka Gen. Hosp., Shizuoka, Japan, Sch. of Pharmaceutical Sci., Univ. of Shizuoka, Shizuoka, Japan. The Largest Asian GWAS for Systemic Sclerosis Identified a Novel High Risk Candidate Causal SNP in the Fcγ-Receptor Gene Region. ASHG annual meeting

- 2022
3. M. Akahoshi, M. Hasegawa, T. Matsushita, S. Kazuyoshi, S. Motegi, H. Yoshifuji, A. Yoshizaki, T. Kohmoto, K. Takagi, A. Oka, M. Kanda, Y. Tanaka, Y. Ito, K. Nakano, H. Kasamatsu, A. Utsunomiya, A. Sekiguchi, H. Niro, M. Jinnin, K. Makino, T. Makino, H. Ihn, M. Yamamoto, C. Suzuki, H. Takahashi, E. Nishida, A. Morita, T. Yamamoto, M. Fujimoto, Y. Kondo, D. Goto, T. Sumida, N. Ayuzawa, H. Yanagida, T. Horita, T. Atsumi, H. Endo, Y. Shima, A. Kumanogoh, J. Hirata, N. Otomo, H. Suetsugu, Y. Koike, K. Tomizuka, S. Yoshino, X. Liu, S. Ito, K. Hikino, A. Suzuki, Y. Momozawa, S. Ikegawa, Y. Tanaka, O. Ishikawa, K. Takehara, T. Torii, S. Sato, Y. Okada, T. Mimori, F. Matsuda, K. Matsuda, I. Imoto, K. Matsuo, M. Kuwana, Y. Kawaguchi, K. Ohmura, C. Terao. The ever-largest Asian GWAS for Systemic Sclerosis and trans-population meta-analysis identified seven novel loci and a candidate causal SNP in a cis-regulatory element of the FCGR region. EULAR 2022 Congress
 4. Kasamatsu H, Chino T, Hasegawa T, Utsunomiya N, Utsunomiya A, Oyama N, Hasegawa M. Antifibrotic effects of a calpain inhibitor ALLN on bleomycin-induced systemic sclerosis model via antagonizing TGF- β /Smad signaling pathway. 51st ANNUAL ESDR MEETING
 5. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M, Sato S. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis(DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
 6. 山本 惇, 千葉倫子, 照井 仁, 浅野善英. ケブネル現象により限局性強皮症様皮疹を伴った全身性強皮症の1例. 東北6県地方会
 7. 浅野善英. 免疫疾患における線維芽細胞の多彩な役割 皮膚線維芽細胞による線維化関連局所免疫環境の制御. 日本臨床免疫学会
 8. 嶋 良仁, 渡邊あかね, 井上暢人, 國友栄治, 丸山哲也, 熊ノ郷淳. 指尖部血液中の angiopoietin-1 濃度は全身性強皮症の毛細血管障害の重症度を反映する. 第66回日本リウマチ学会学術集会
 9. 高橋裕樹. 全身性強皮症の診断. 第31回日本小児リウマチ学会 2022.10
 10. 長谷川稔. ダーモスコピーでみる爪郭部の毛細血管異常. 第121回日本皮膚科学会総会
 11. 長谷川稔. 膠原病を見逃さないために～確認が必要な皮膚所見～. 第52回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
 12. 牧野雄成. 全身性強皮症の線維化病態における長鎖ノンコーディング RNA の関与の検討. エラスチン・関連分子研究会第6回学術集会
 13. 茂木精一郎. 膠原病の皮膚潰瘍の診断と治療. 日本皮膚科学会中部支部学術大会
 14. 石川真衣, 遠藤雪恵, 山崎咲保里, 関口明子, 茂木精一郎. 群馬大学皮膚科における エンドセリン受容体拮抗薬を使用した 全身性強皮症患者40例の臨床的検討. 第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会
 15. 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
 16. 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
 17. Munkhtuul Purevsuren, Masae Uehara, Masato Ishizuka, Rie Kishikawa, Nobutaka Kakuda, Taeko Tsuji, Tadashi Yamazaki, Masaru Hatano and Issei Komuro. 86th Annual Meeting of Japanese Circulation Society.
 18. 浅野善英 教育講演 1 限局性強皮症 第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2020年11月、東京 (WEB)

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。