

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：32206

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20747

研究課題名（和文）キャピラロスコープを用いたアトピー性皮膚炎、乾癬、皮膚リンパ腫の検討

研究課題名（英文）Investigation of atopic dermatitis, psoriasis, and cutaneous lymphoma using capillaroscopy

研究代表者

乗松 雄大（Norimatsu, Yuta）

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学成田病院・助教

研究者番号：60968577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：乾癬、アトピー性皮膚炎、皮膚リンパ腫を中心とした皮膚疾患におけるキャピラロスコープ像の臨床的意義の検討を行った。アトピー性皮膚炎と皮膚リンパ腫においては昨年時点でアトピー性皮膚炎においてもNFB像および毛細血管異常がみられたことから、改めて「皮膚疾患におけるキャピラロスコープ所見の検討」として倫理委員会の承認を受けて検討を行うこととした。アトピー性皮膚炎および皮膚リンパ腫の血清検体を集積した。EASIスコアや皮膚リンパ腫の病型との相関との関連を調査している他、血清サイトカイン値（IL-17A、IL-23、TNFアルファ）の測定を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

キャピラロスコープは、全身性強皮症の診断補助などの目的に使用されてきた、外来で施行可能な検査の1つである。乾癬については、東京大学医学部附属病院の研究チームと協力し、毛細血管異常の有無およびNFBの有無によって乾癬性関節炎の発症を予測できること、毛細血管数とNFB数が血清の炎症性サイトカイン濃度と相関することを明らかにした。アトピー性皮膚炎および皮膚リンパ腫に関しては、一部の症例で毛細血管の異常およびNFBが確認されることを明らかにした。皮膚疾患におけるキャピラロスコープ所見の異常が、各疾患の診断、分類、治療方針、予後予測に有用であるかを検討している。

研究成果の概要（英文）：The clinical significance of capillaroscopy images in skin diseases, particularly psoriasis, atopic dermatitis, and cutaneous lymphoma, was reviewed. Since NFB images and capillary vessel abnormalities were observed in atopic dermatitis and cutaneous lymphoma as of last year, we decided to conduct the study again as “Investigation of capillaroscopy findings in skin diseases” with the approval of the Ethics Committee. Serum samples from atopic dermatitis and cutaneous lymphoma were collected. We plan to measure serum cytokine levels (IL-17A, IL-23, and TNF alpha) in addition to investigating their association with EASI score and correlation with cutaneous lymphoma types.

研究分野：皮膚科

キーワード：乾癬 アトピー性皮膚炎 皮膚リンパ腫 キャピラロスコープ Nail fold bleeding

## 1. 研究開始当初の背景

キャピラロスコピーは毛細血管を観察することが可能な検査法の1種である。キャピラロスコピーで観察される巨大な毛細血管の存在、毛細血管の喪失、その他の形態学的異常が、膠原病に関連しないレイノー症状 (primary Raynaud) と比較して全身性強皮症によるレイノー症状の特徴といわれている (Figure 1)。キャピラロスコピーで観察される全身性強皮症を示唆するこれらの異常は、近年全身性強皮症の診断基準項目にも組み入れられた。そのため膠原病診療を施行する医師はこれらのキャピラロスコピーで観察される異常を重要視している。

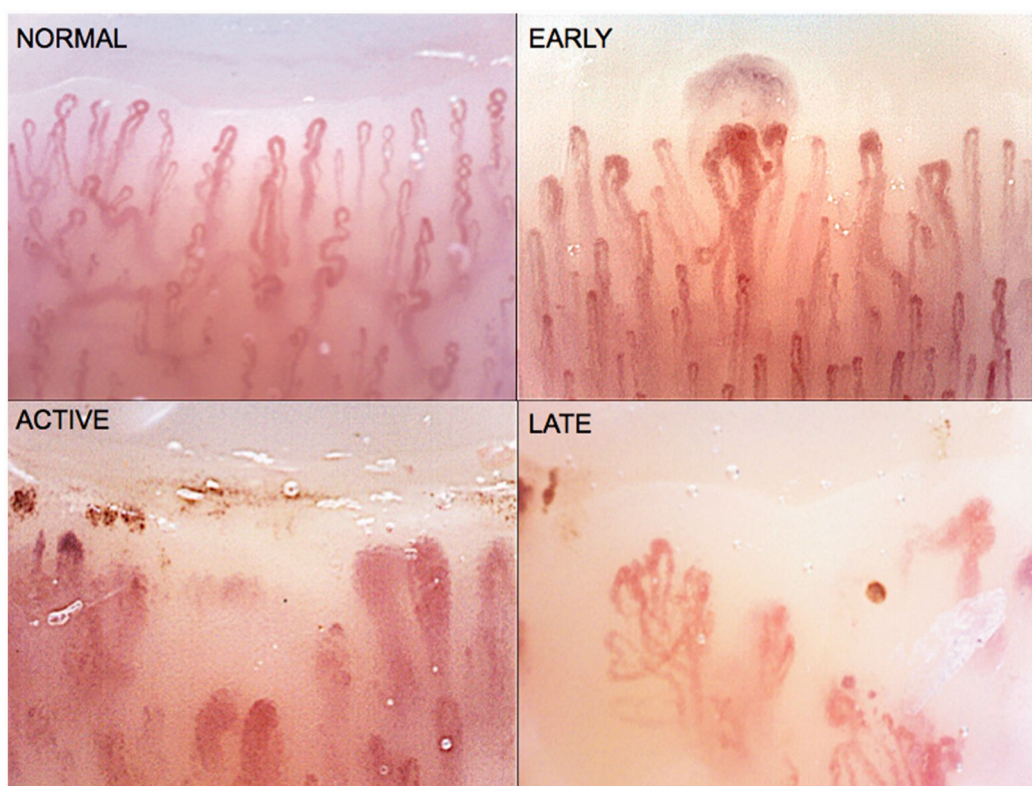


Figure 1. キャピラロスコピーで観察される爪甲郭の毛細血管異常

全身性強皮症では病期ごとに特徴的な毛細血管異常が観察される。

近年キャピラロスコピーで観察される毛細血管の異常は、全身性強皮症だけでなく乾癬でも観察されることが報告されている。乾癬は自己免疫が関与する炎症性疾患といわれており、肥満やメタボリックシンドローム、心血管疾患に関与するといわれている。乾癬では炎症性の樹状細胞が IL12、IL23、TNF アルファなどの炎症性サイトカインを産生することによってリンパ球を特定の方向に分化させていると考えられている。これらの刺激によって分化したリンパ球は、Th1 や Th17 とよばれるサブセットに分化するといわれている。そのため乾癬の病態においては Th1 および Th17 が重要な役割を果たすと考えられている。近年 IL17 レセプター抗体であるプロダグマブが乾癬に加えて全身性強皮症の PHASE 試験を終え、全身性強皮症に対する追加承認を受ける予定である。このことから、キャピラロスコピーで異常が見られる両疾患には、Th17 が産生する IL17 が重要な役割を果たしていると考えられている。このことからキャピラロスコピーの

異常が見られる疾患は、Th17 が重要や役割を果たす疾患と仮説を立てた。

皮膚T細胞リンパ腫 (cutaneous T-cell lymphoma; CTCL) はヘルパー (CD4+)T 細胞による悪性腫瘍といわれている。CTCL の悪性T細胞は抗原提示細胞などから受ける刺激によって、Treg や Th17 のような特徴をもつことが示唆されている。そのため CTCL でも、キャピラロスコピーによる異常が観察される可能性があるが、過去の文献で観察を行った先行報告はない。

また、全身性強皮症においてもキャピラロスコピーによって観察される Nail fold bleeding (NFB) 数および毛細血管数に関して検討を行った論文はほとんどない。これは動画で撮像したものをプリントアウトしたあと手作業でつなぎあわせてカウントしていることにより、膨大な労力が発生しているためと考えられた (Figure2)。

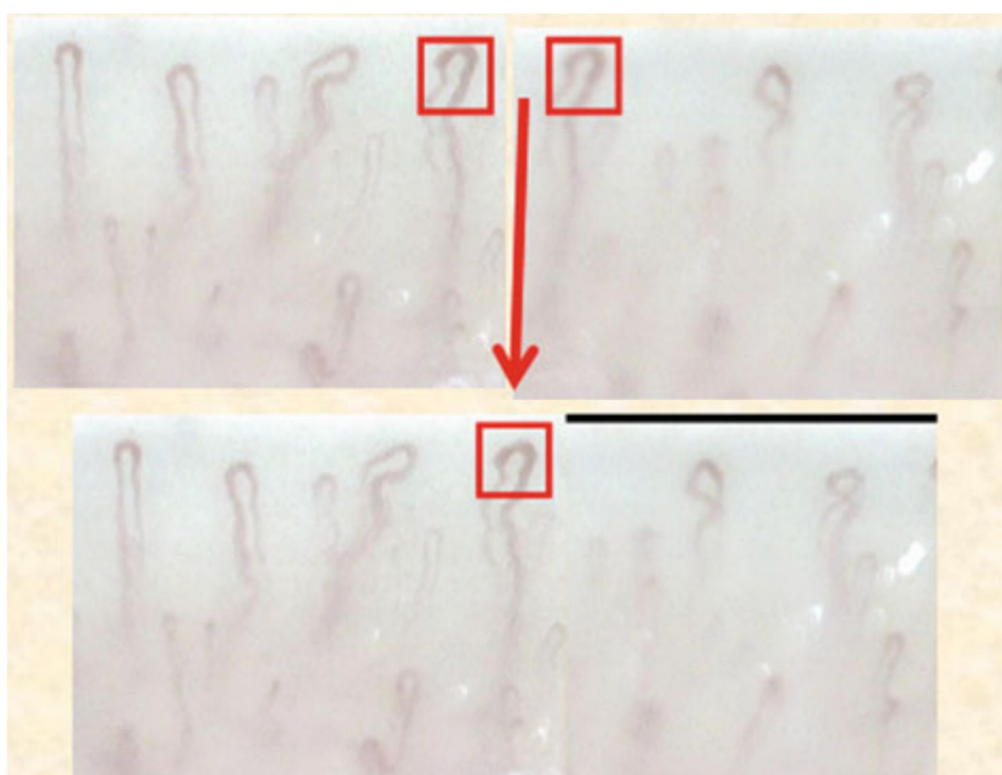


Figure 2. 以前までは動画から切り出した画像を特徴的な血管をメルクマールとして手作業でつなぎ合わせていた。

研究代表者は、大学院生時代に東京大学医学部附属病院において、キャピラロスコピー動画を撮像したものおよび撮像したデータがあったものを利用して、深層学習をもちいて NFB カウントツールおよび毛細血管カウントツールを作成した。

NFB カウントツールおよび毛細血管カウントツールを用いて、全身性強皮症の間質性肺炎の重症度と NFB 数、毛細血管数に相関があることを明らかにした。また毛細血管数、NFB 数が少ないほど、全身強皮症に特徴的な臨床像を認めやすいことも明らかにした。また、抗 topoisomerase 抗体の自己抗体価と NFB 数、毛細血管数が逆相関することも明らかにした。

## 2. 研究の目的

本研究では乾癬における NFB 数および毛細血管数が乾癬の臨床像（PASI スコアや関節症状の有無など）と相関するかどうかを検討することと、CTCL においてキャピラロスコープ像の異常が見られるかを明らかにする。

乾癬の重要な合併症の 1 つとして乾癬性関節炎がある。近年乾癬患者において疼痛や指の腫脹はなく、画像の異常のみが検出されることがあることがわかってきた。これらは乾癬性関節炎の早期段階と考えられており、治療ターゲットとして注目されている。一方で皮膚科で、CT や MRI が撮像可能な施設はほぼ大病院に限られ、Xp 画像や超音波検査も皮膚科クリニックで取り扱いがあるクリニックは稀である。一方で毛細血管の拡張や毛細血管の消失、NFB の有無は皮膚科医の必携品の 1 つであるダーモスコピーでも熟練した医師であれば評価可能である。このことから尋常性乾癬患者において毛細血管異常、NFB の数の評価を行うことにより、乾癬性関節炎の早期発見に繋がる可能性がある。また、乾癬性関節炎の評価には、疼痛という定量化しがたい指標が用いられている。乾癬性関節炎の評価には、CT やレントゲン画像を撮像する必要があるが、被爆の問題もあるため頻回には撮像できない。乾癬性関節炎の重症度とキャピラロスコープで観察される毛細血管や NFB 数に関連があれば、CT やレントゲンの代替検査となりうる可能性がある。アトピー性皮膚炎と CTCL はしばしば鑑別に難渋し、診断には皮膚生検が必須と考えられている。アトピー性皮膚炎と比較して CTCL にキャピラロスコープの異常があることがわかれば、CTCL を疑う際のメルクマールになる可能性がある。

### 3 . 研究の方法

通常の外来診療時にキャピラロスコープをもちいて手の爪の毛細血管異常を観察する。通常の採血検査と同じ要領で末梢血を 10 ~ 20ml 採血し、その一部を本研究用に使用する。

#### 研究のデザイン

キャピラロスコープで得られた動画および画像データを研究代表者が独自開発した毛細血管カウントツールおよび NFB カウントツールをもちいて処理し、1 爪あたりの毛細血管数、NFB 数をカウントする。これらのまた、研究代表者が得られた画像を評価し、各毛細血管異常を全身性強皮症で使用されている毛細血管異常分類を用いて分類する。得られた毛細血管数、NFB 数、毛細血管異常分類が、得られた血清で測定した各種炎症性サイトカインなどどのように相関するかを検討する。

### 4 . 研究成果

東京大学医学部附属病院皮膚科深澤医師と協力し乾癬において観察される NFB および毛細血管異常が乾癬性関節炎の予測因子になることを報告した。(Figure 3)

また菌状息肉症、アトピー性皮膚炎患者においても NFB および毛細血管異常が観察されることを明らかにした。(Figure 4)

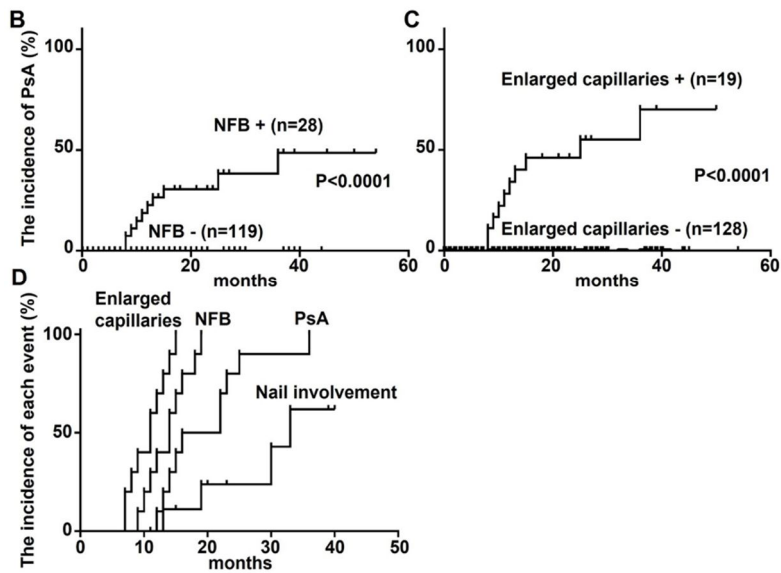


Figure 3. 乾癬においてみられる NFB および毛細血管異常は乾癬性関節炎の予測因子となる可能性が示唆された。

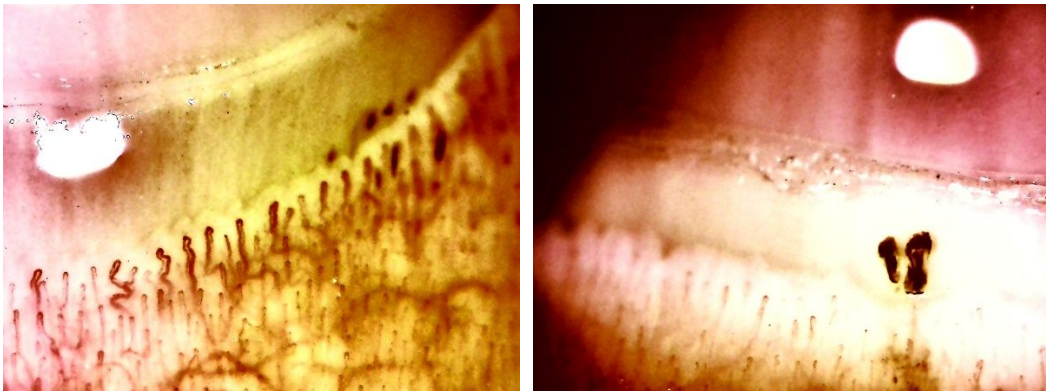


Figure 4. 菌状息肉症（左）およびアトピー性皮膚炎（右）においても NFB や毛細血管異常が観察される。

引き続き菌状息肉症およびアトピー性皮膚炎において観察される NFB および毛細血管異常の臨床的意義について検討を行っている。

#### 引用文献

Fukasawa T, Toyama S, Enomoto A, Yoshizaki-Ogawa A, Norimatsu Y, Tateishi S, Kanda H, Miyagawa K, Sato S, Yoshizaki A. Utility of nailfold capillary assessment for predicting psoriatic arthritis based on a prospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jul 5;62(7):2418-2425. doi: 10.1093/rheumatology/keac664. PMID: 36440919.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fukasawa T, Toyama S, Enomoto A, Yoshizaki-Ogawa A, Norimatsu Y, Tateishi S, Kanda H, Miyagawa K, Sato S, Yoshizaki A.	4. 巻 62(7)
2. 論文標題 Utility of nailfold capillary assessment for predicting psoriatic arthritis based on a prospective observational cohort study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford).	6. 最初と最後の頁 2418-2425.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac664	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Norimatsu Y, Akatsuka T, Matsuoka A, Hamada T, Mori I, Shiomi T, Mori N, Onishi K, Togashi Y, Inoue N, Takeuchi K, Sugaya M.	4. 巻 51(1)
2. 論文標題 Detection of TRAF1-ALK fusion in skin lesions of systemic ALK+ anaplastic large cell lymphoma initially involving the skin and the draining lymph node.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 120-124.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16981.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukasawa T, Yamashita T, Enomoto A, Norimatsu Y, Toyama S, Yoshizaki-Ogawa A, Tateishi S, Kanda H, Miyagawa K, Sato S, Yoshizaki A.	4. 巻 14
2. 論文標題 The optimal use of tildrakizumab in the elderly via improvement of Treg function and its preventive effect of psoriatic arthritis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 1286251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1286251.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Norimatsu Y, Akatsuka T, Ito K, Matsuoka A, Honda R, Morimura S, Hamada T, Kaneda M, Nishizawa T, Sugaya M.	4. 巻 27(2)
2. 論文標題 Case report: Very early systemic sclerosis with anti-Sjogren's syndrome/scleroderma autoantigen 1 antibody accompanied by gastric antral vascular ectasia.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int J Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 e15062.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.15062.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Norimatsu Y, Saku A, Kawashima H, Minagawa T, Itano O, Shiga T, Hayashi Y, Hirose K, Sugaya M.	4. 巻 in Press
2. 論文標題 Polyarteritis nodosa with splenic rupture and multiple cerebral infarctions.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 in Press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.17162.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 乗松雄大 松岡朱里 酒井友歌 赤塚太郎 森村壮志 濱田利久 小無田美菜 林雄一郎加留部謙之輔 菅谷誠
2. 発表標題 若年者に生じた原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ増殖異常症
3. 学会等名 第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 乗松雄大 赤塚太郎 松岡朱里 酒井友歌 森村壮志 濱田利久 潮見隆之 森一郎 森直樹 大西かよ子 菅谷誠
2. 発表標題 皮膚腫瘍が初発病変であったALK陽性未分化大細胞型リンパ腫の1例
3. 学会等名 第905回日本皮膚科学会東京支部地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 乗松 雄大 赤塚 太郎 松岡 朱里 酒井 友歌 森村 壮志 濱田 利久 赤嶺 洸太 小無田 美菜 林 雄一郎 田中 茜 菅谷 誠
2. 発表標題 多発潰瘍により摂食困難となった骨髓異形成症候群に伴う壊疽性膿皮症
3. 学会等名 第39回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 乗松 雄大, 赤塚 太郎, 松岡 朱里, 酒井 友歌, 森村 壮志, 濱田 利久, 林 雄一郎, 潮見 隆之, 竹中 亮介, 菅谷 誠
2. 発表標題 CD20-positive CD4/CD8 double-positive T-cell lymphomaの1例
3. 学会等名 第39回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuta Norimatsu, Taro Akatsuka, Akari Matsuoka, Yuka Sakai, Sohshi Morimura, Toshihisa Hamada, Makoto Sugaya
2. 発表標題 A new autoantibody screening and quantification system with wet protein arrays detected anti-Sjogren's syndrome/scleroderma autoantigen 1 (SSSCA1) antibody in a patient with very early systemic sclerosis
3. 学会等名 the 5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus 2023 (ICCLE 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y. Norimatsu, Y. Ohno, Y. Norimatsu, A. Yoshizaki-Ogawa, T. Miyagawa, K. Oba, S. Sato, A. Yoshizaki
2. 発表標題 452 Validation of LRINEC score and establishment of novel score in Japanese patients with necrotizing fasciitis
3. 学会等名 FIRST INTERNATIONAL SOCIETIES FOR INVESTIGATIVE DERMATOLOGY MEETING (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 乗松雄大, 森村壮志, 松岡朱里, 赤塚太郎, 濱田利久, 菅谷 誠
2. 発表標題 C型肝炎既往のある尋常性乾癬患者に対するグセルクマブの使用経験
3. 学会等名 第38回日本乾癬学会学術大会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 乗松雄大, 森村壮志, 松岡朱里, 赤塚太朗, 濱田利久, 菅谷 誠
2. 発表標題 新規自己抗体検出法を用いた皮膚疾患における特異的自己抗体の探索
3. 学会等名 第13回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 乗松 雄大、策 愛子、川島 広稔、廣瀬 晃一、林 雄一郎、志賀 隆、皆川 卓也、板野 理、菅谷 誠
2. 発表標題 脾破裂を伴った結節性多発動脈炎
3. 学会等名 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuta Norimatsu, Takemichi Fukasawa, Yoshinori Kabeya, Satoshi Toyama, Kazuki M Matsuda, Maiko Fukayama, Ai Kuzumi, Satoshi Ebata, Asako Yoshizaki-Ogawa, Haruka Ichimura, Sho Yonezawa, Hiroki Nakano, Makoto Sugaya, Shinichi Sato, Ayumi Yoshizaki
2. 発表標題 The number of nail fold capillaries and nail fold bleedings assessed by deep convolutional network reflects the clinical manifestations of systemic sclerosis
3. 学会等名 31th KSID Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------