

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業) 分担研究報告書

全身性強皮症 診断基準

研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
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 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

現在本邦において用いられている全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)の診断基準は、1980年にアメリカリウマチ協会から発表された分類予備基準を基にして、自己抗体検査の項目を加えて2003年に作成されたものである。SSc分類予備基準は皮膚・肺の線維化病変に主眼を置き典型的なSScを抽出することを目的に作成されているが、皮膚硬化が軽度あるいは全く認められない早期例、一部の限局皮膚硬化型SSc、SSc sine sclerodermaを抽出できないことが欠点であった。その後、ELISA法による自己抗体検査の普及、および爪郭部毛細血管異常の診断的意義の確立を背景として、アメリカリウマチ学会と欧州リウマチ学会において早期診断に関する検討が進められるとともに、早期例・限局皮膚硬化型SSc・SSc sine sclerodermaにも高い感度と特異度を有する分類基準の作成が試みられ、2013年11月に両学会から共同で新しい分類基準が発表された。本邦では、それに先立ち2013年1月に早期診断基準案が作成されており、現在前向きにその有用性について検討中である。今回、本邦においても診断基準の改訂を行うこととなったが、欧米における新しい分類基準を参考に、先行して作成した早期診断基準案を考慮した上で、「医療費公費負担」の対象となる患者を抽出することを主目的として診断基準改定案を作成した。今後、この改訂案を基にして班員による議論を重ね、本邦における新しい診断基準を作成する予定である。

A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)の診断基準としてこれまで国際的に広く用いられてきたのは、1980年にアメリカリウマチ協会(American Rheumatism Association: ARA)が作成した分類予備基準である。¹本基準は発表論文中で derivation study と validation study のいずれにおいても高い感度と特異度を有することが確認されており、発表当初は非常に優れた基準と考えられていた。しかしながら、疾患特異抗体の同定とその検査法の進歩、および爪郭部毛細血管異常の診断的意義の確立を背景に、早期例および皮膚硬化が手指に限局する例の診断が可能となったことにより、本基準は早期例の診断には無力であり、限局皮膚硬化型 SSc (limited cutaneous SSc: lcSSc)の一部は診断できないことが明らかとなった。そのような中で2001年に LeRoy & Medsger による分類予備基準の改訂²、the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study³などを経て、2013年にアメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology: ACR)と欧州リウマチ学会(European League Against Rheumatism: EULAR)から共同で新しい分類基準が発表された。^{4, 5}この分類基準の特徴は、旧分類基準案が線維化の病態を重視したものであったのに対し、線維化・血管障害・免疫異常という SSc の主要3病態の全てがほぼ均等に含まれていることと、早期例・lcSSc・SSc sine scleroderma に対する感度と特異度が非常に高くなったことである。本基準の発表論文中では derivation study と

validation study のいずれにおいても高い感度と特異度があることが報告されており、またカナダのグループからの validation study でも同様の高い感度と特異度があることが報告されている。⁶

一方、本邦においては2003年にARAの1980年の分類予備基準を参考として、それに自己抗体検査を加えることにより、診断基準を発表した。本診断基準はARAの分類予備基準と同様にSScの定型例を抽出することを目的としており、早期例の診断には無力であった。VEDOSSなど早期診断の重要性が注目される中、本邦においても早期診断基準案が2013年1月に作成された。現在、この早期診断基準案については、この基準を満たしたSSc早期例と考えられる患者が実際にSScを発症するか否かについて前向きに検討中である。

今回、厚生労働省強皮症研究班の事業の一環として、本邦におけるSScの診断基準を見直すこととなった。ACR/EULARでは主に治験に早期例を組み入れることを目的として分類基準が改定されたが、本邦での改訂に際しては、昨年早期例を対象とした早期診断基準案が作成されている点も考慮し、「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することを主目的とした定型例を対象とした診断基準を作成することとした。

B. 研究方法

2013年にACR/EULARから発表された分類基準はSSc定型例のみでなく早期例・lcSSc・SSc sine sclerodermaを含めてもSScに対して非常に高い感度と特異度を有しており、他の患

者群を用いた検討においても同様に高い感度と特異度が示されている。治験などのために診断確実例を抽出するために作成された分類基準と実臨床における診断基準は同一ではないが、今回発表された分類基準はその高い感度と特異度が示すように、実臨床における診断基準に限りなく近いものとなっている。SScの症状の重症度には人種差があることが知られており、今後この診断基準は様々な人種で validation study が行われる必要があるが、現時点では世界標準の分類基準となることが予想される。そこで、今回の診断基準の作成にあたって、この分類基準を参考とすることとした。前述の通り、本邦では既に早期診断基準案が作成されていること、今回作成する診断基準は「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することを目的としていることを考慮し、また本邦の医療事情に沿った基準となるようにするため、本邦における従来の診断基準を基にして改訂を加えることとした。

C. 研究結果

本邦における現在のSScの診断基準を表1に、今回新たに作成した診断基準改定案を表2に示す。以下、今回の改訂案の作成の過程について説明する。

1. 大基準について

現診断基準の「手指あるいは足趾を越える皮膚硬化」を「両側性の手指を越える皮膚硬化」と改訂した。2013 ACR/EULARの分類基準では“Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the

metacarpophalangeal joints (sufficient criterion)”とされている点、SSc 確実例では皮膚硬化は左右対称性に生じる点、足趾の皮膚硬化が手指の皮膚硬化に先行するような症例は極めて稀である点などを考慮して改訂を行った。

2. 小基準について

現診断基準の「①手指に限局する皮膚硬化」は、2013 ACR/EULARの分類基準では“Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)”と記載されている。定義が明確にされているのが特徴である。改定案においてもこの点を踏襲する形式で、注釈に「※1 MCP関節よりも遠位にとどまり、かつPIP関節よりも近位に及ぶものに限る」と説明を加えた。

現診断基準の「②手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮※2、※2手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く」の記載は、2013 ACR/EULARの分類基準では”Fingertip lesions”とまとめられており、”Digital tip ulcers”と”Fingertip pitting scars”に分類されている。これを参考にして「③手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍※2、※2手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く」と改訂した。

現診断基準の「③両側性肺基底部の線維症」については、2013 ACR/EULARの分類基準では”Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease”とされ

ている。PAHについては“Pulmonary arterial hypertension diagnosed by right-sided heart catheterization according to standard definitions.”と記載されており、右心カテーテル検査による診断が必須である。また、ILDについては“Pulmonary fibrosis seen on high-resolution computed tomography or chest radiography, most pronounced in the basilar portions of the lungs, or occurrence of “Velcro” crackles on auscultation, not due to another cause such as congestive heart failure.”と記載されており、画像所見以外にベルクロ音（鬱血性心不全など他の原因によるものを除外する）が含まれている。まず、ILDについてであるが、ベルクロ音の聴取が含まれているのは早期例を抽出して感度をあげる目的があるものと考えられるが、今回の改定案は診断確実例の抽出が目的であることを考慮して、画像所見を必須とすることとした。本邦では既に胸部HRCTは十分普及しておりILDの評価に際して日常的に行われている検査である点を鑑み、「両側下肺野の間質性陰影」とした。PAHについては、2014年にカナダのグループから発表された validation study では、lcSSc および sine scleroderma に対する 2013 ACR/EULAR の分類基準の感度と特異度は PAH を除外しても全く変化しないことが報告されている。⁶また、右心カテーテルは PAH の診断の際には必須の検査であるが、侵襲的な検査であり、全ての医療機関で容易に出来る検査ではない。改定案は日常診療の範囲内で幅広く多くの医師が使用できるものを目指してい

る点も考慮して、改定案には含めないこととした。

自己抗体については、新たに抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体を加えて、「⑤抗 Sc1-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性」とした。「抗トポイソメラーゼ I（Sc1-70）抗体」を「抗 Sc1-70（トポイソメラーゼ I）抗体」の記載に変更しているのは、早期診断基準案ではこの記載を採用したこと、および多くの検査会社が「抗 Sc1-70 抗体」を検査項目名として採用していることを考慮した。なお、早期診断基準案では「ELISA 法で抗 Sc1-70（トポイソメラーゼ I）抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性」という項目と「蛍光抗体間接法で抗核抗体陽性」という項目の 2 つを設けているが、今回の診断基準改訂案では蛍光抗体間接法の discrete speckled と ELISA 法の両方を包含する表現とするため上記の記載とした。

今回新たに②として「レイノー現象あるいは爪郭部毛細血管異常」を含めることとした。2013 ACR/EULAR の分類基準においてその高い感度の達成において、sclerodactyly と puffy finger が最も重要な項目で、その次に重要な項目がレイノー現象、爪郭部毛細血管異常、抗セントロメア抗体であることが示されている。⁶そこで、診断基準改定案にレイノー現象と爪郭部毛細血管異常を加えることとした。現診断基準では、手指硬化はあるが②～④を満たさない症例は SSc と診断されず、手指硬化があるので早期診断基準案の適応ともならない。そのような症例を SSc と診断できるよ

うにする目的でも、これらの項目を含める必要があると考えられる。「レイノー現象」と「爪郭部毛細血管異常」はそれぞれ別の項目とする案も考えたが、項目が多くなり複雑になるのを避けるために「レイノー現象あるは爪郭部毛細血管異常」と一つにまとめた。「爪郭部毛細血管異常」については、注釈を付けて「肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる、または capillaroscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる」（早期診断基準案からの抜粋）と解説を加えた。また、早期診断基準案と同様に、爪上皮出血点と capillaroscopy 所見については典型例の写真を記載するようにした。

3. 除外基準について

大項目についてはこれのみで SSc と認定することになるので、この項目を満たし得る他疾患、あるいは満たしていると誤認される可能性のある疾患を除外する必要がある。この点に関しては、2013 ACR/EULAR の分類基準で “nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy” を除外するよりの記載がある。これに準じて「除外基準」を設けた。なお、“erythromyalgia” についてはこのような病名の疾患はなく、どの疾患を意図したものが不明なので含めなかった。ここに含まれていないものとして、Crow-Fukase 症候群

がときに SSc に非常に類似した皮膚硬化を呈することがある。欧米では少ない疾患だが本邦ではときに経験するので含めることとした。また、Werner 症候群も SSc に類似した皮膚硬化を呈するため、追記した。

D. 考案

2013 ACR/EULAR の分類基準に基づき、本邦における医療制度の現状と実用性を勘案した上で診断基準の改定案を作成した。今回の診断基準改訂案を 2013 ACR/EULAR の分類基準にしたがって点数化すると、大基準を満たす症例、あるいは小基準の①と②～⑤の2つ以上を満たす症例は9点以上となり SSc の分類基準を満たす。一方、診断基準の最低ラインに設定した「小基準の①と②～⑤の1つのみを満たす」症例は6-7点となり、SSc とは分類されない。このような症例のほとんどは 2013 ACR/EULAR の分類基準の他の項目を満たすため、SSc と分類される症例と考えられる。本邦においては既に早期診断基準案が作成されている点を考慮し、診断基準改定案と早期診断基準案によって SSc 症例が漏れなく抽出できるように今後研究班で議論していく予定である。

E. 結論

SSc の診断基準改定案を作成した。今後、班員により改定案の妥当性について議論していく予定である。

F. 文献

1. Preliminary criteria for the

- classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
2. LeRoy EC, Medsger TA: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-1576.
 3. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, Distler O, Walker UA, Franssen J, Allanore Y, Denton C, Cutolo M, Tyndall A, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, co-workers at E: Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2087-2093.
 4. van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-1755.
 5. van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-1755.
 6. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J, Tatibouet S, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, Kaminska E, Masetto A, Sutton E, Mathieu JP, Ligier S, Grodzicky T, LeClercq S, Thorne C, Gyger G, Smith D, Fortin PR, Larché M, Baron M: The 2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Systemic Sclerosis Out-perform the 1980 Criteria. Data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care*

Res (Hoboken) in press

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

なし

表1 本邦において現在使用されている全身性強皮症診断基準 (2003年10月作成)

大基準

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*1

小基準

①手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化

②手指先端の陥凹性癬痕, あるいは指腹の萎縮*2

③両側性肺基底部の線維症

④抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体陽性

大基準、あるいは小基準①及び②～④の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

*1 限局性強皮症 (いわゆるモルフィア) を除外する

*2 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

表2 全身性強皮症 診断基準改訂案

大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

小基準

- ①手指に限局する皮膚硬化*1
- ②レイノー現象、あるいは爪郭部毛細血管異常*2
- ③手指先端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍*3
- ④両側下肺野の間質性陰影
- ⑤抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性

除外基準

以下の疾患を除外すること

腎性全身性線維症、汎発型限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、ポルフィリン症、

硬化性萎縮性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症、Crow-Fukase 症候群、Werner 症候群

診断の判定

大基準、あるいは小基準①及び②～⑤のうち1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断する。

注釈

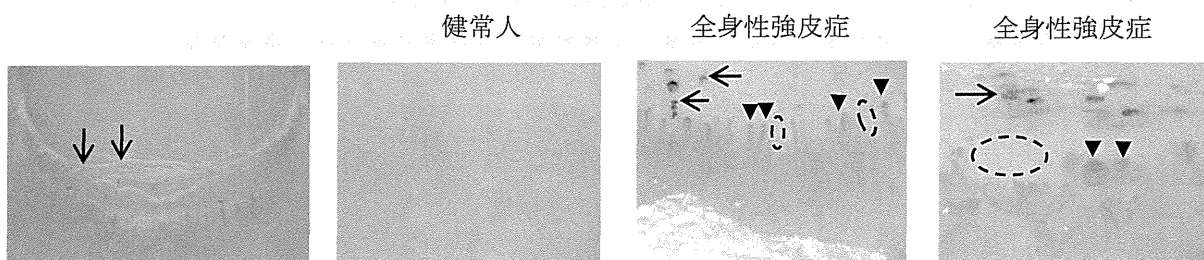
- *1 MCP 関節よりも遠位にとどまり、かつ PIP 関節よりも近位に及ぶものに限る
- *2 肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる#、または capillaroscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる##
- *3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

爪上皮出血点(図1)は出現・消退を繰り返すため、経過中に2本以上の指に認められた場合に陽性と判断する

##図2に示すような、毛細血管の拡張(矢頭)、消失(点線内)、出血(矢印)など

図1. 爪上皮出血点

図2. capillaroscopy 像



I. 診断基準と病型分類

金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 竹原和彦

1. 診断基準

SScの診断基準は早期診断には無力であり、非合致によって診断を否定することは戒めなければならない。そもそも、国際的な診断基準は疫学調査あるいは薬剤の治療評価などの際に用いるものとして作成されている。すなわち、国際的にデータの比較をする際に、対象とする患者が同一の根拠をもって診断され選択されることが必要であり、この際に診断基準が使用されるのである。現在今なお、最も広く使用されているのは1980年にアメリカリウマチ協会が作成した分類予備基準である(表4)¹⁾。

表4. 米国リウマチ協会による分類予備基準

大基準
近位皮膚硬化(手指あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化)
小基準
1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮
3) 両側性肺基底部の線維症
大基準、あるいは小基準の2項目以上を満たせば全身性強皮症と判断 (限局性強皮症と pseudosclerodermatous disorder を除外する)

この場合診断基準は、患者群と患者群の比較のために作成されたのであって、個々の症例の診断のためではないことに留意すべきである。また我が国では厚生労働省によって「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することを目的として診断基準が作成されており、2003年10月に新基準が作成された(表5)²⁾。その特徴を以下にまとめた。

表5. SSc・診断基準2003

大基準
手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*
小基準
1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮**
3) 両側性肺基底部の線維症
4) 抗トポイソメラーゼI (Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体陽性
大基準、あるいは小基準1)及び2)～4)の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

* 限局性強皮症(いわゆるモルフェア)を除外する

** 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

- ① 今回の診断基準は、国際的に統一的に使用されているアメリカリウマチ協会のものに準じており、小基準(4)の自己抗体を新たに加えたものである。
- ② アメリカリウマチ協会の診断基準が提唱された時期には小基準(4)の自己抗体はごく一部の研究室でしか測定できなかったため取り入れられなかったが、これらの抗体測定は現在では保険診療でも認められており、日常診療でもルーチン化しているようになっていたので今回加えた。
- ③ 旧診断基準と比較して極めて簡便で覚えやすい。
- ④ 皮膚生検を必須としないため、内科医も利用しやすい。

【診断基準の使い方】

診断基準はあくまで定型例を抽出することを目的として作成されていることに十分注意して、日常の診療に診断基準を応用しなければならない。一般に診断基準の感受性は90%以上とされているが、これはあくまで確実例と他疾患をもとに算出された数字であり、早期例、非定型例をも含む症例を対象とすると感受性はさらに低下する。従って、本症を疑った際には診断基準に含まれない種々の症状の観察、可能であれば診断基準に含まれない特殊な自己抗体の検出、前腕伸側よりの皮膚生検などによって積極的に診断を進める必要がある。すなわち、診断基準を満足しなかったことによって、せっかくSScを疑いながらも診断確定が遅れて早期治療を逸することは厳に避けなければならない。

【文献】

- 1) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980, 23: 581-90.

全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する クリニカルクエスチョンの作成と重症度基準の検討

研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 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 講師
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
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 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	冲山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

皮膚硬化は、全身性強皮症における中心的な症状であるが、その治療には確立したものはなく、状況に応じた判断が必要とされる。本邦における全身性強皮症診療ガイドラインは、2010年に厚生労働省研究班によって作成され、国内において本症の診療に広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在するため、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれていた。このような目的から、新たに作成するガイドラインにおける皮膚硬化に対するクリニカルクエスチョンを作成した。また、本症の皮膚硬化に関する重症度基準についても、検討を加えた。

A. 研究目的

全身性強皮症は、全身の諸臓器の線維性硬化性変化を主徴とする膠原病であるが、中でも、皮膚硬化は、その代表的な症状である。皮膚硬化は通常肢端よりはじまり、皮膚硬化の範囲は、肘や膝を越えて中枢にまで及ぶびまん皮膚硬化型と硬化がそれよりも遠位に留まる限局皮膚硬化型に分類される。また、皮

膚硬化の時期は、初期の浮腫性硬化を主体とする浮腫期、続いて硬化性変化が前景となる硬化期、さらには萎縮性変化が主体となる萎縮期に分類される。全身性強皮症の皮膚硬化の診療にあたっては、このような病型や病期などを考慮に入れた上で、各人に最適な治療法を選択する必要がある。全身性強皮症は、いまだに根治療法ばかりか皮膚硬化を改善す

る標準的な対症療法も確立していないことから、その治療の選択に迷う場合も多く、客観的な立場から包括的にまとめられて、誰もが簡単に参照できる診療ガイドラインが望まれる。特に、全身性強皮症は、希少疾患であるため、すべての医師がその診療に十分習熟しているとはいえないため、この診療ガイドラインは、エビデンスに基づいた標準医療を行う上で重要な位置づけにある。

本邦における全身性強皮症診療ガイドライン1)は、2009年に厚生労働省研究班によって作成され、本症の幅広い病態に網羅的に対応していることから、本邦における全身性強皮症の診療において広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在する。このような状況から、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれている。このため、新しく診療ガイドラインが改訂されることとなり、新ガイドラインにおける「皮膚」の治療に関してのクリニカルクエスチョン(CQ)の作成を試みることになった。さらに、皮膚硬化の重症度基準についても検討を加えた。

B. 研究方法

クリニカルクエスチョンの作成にあたっては、前回のガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンを参考にしつつ、その後に国内外で使用されるようになりつつある薬剤について、本研究班の研究者ならびにその関連する専門家の意見を集約し、作成することにし

た。

また、本症の重症度基準についても同様に検討を加えた。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

C. 研究結果

前回の全身性強皮症診療ガイドラインにおいて作成された「皮膚硬化」に関するクリニカルクエスチョンとその推奨文および推奨度は、以下のとおりである。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

◎推奨文：MRSSは皮膚硬化の半定量的評価に有用である。

推奨度 A

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

◎推奨文：①皮膚硬化出現6年以内のdcSSc、②急速な皮膚硬化の進行(数ヶ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行)が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち2項目以上を満たす例を対象とすべきである。抗核抗体も参考にする。

推奨度 C1

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用である。

推奨度 B

CQ4 副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

推奨文：副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターする。

推奨度 B

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンは SSc の皮膚硬化を改善しないと考えられている。

推奨度 C2

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に考慮してよい。

推奨度 B

CQ7 メソトレキサートは皮膚硬化に有用か？

推奨文：メソトレキサート (MTX) 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 C1

CQ8 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノレートモフェチルは、それぞれの有効例は報告されているものの、皮膚硬化に対する有用性は確立されていない。

推奨度：シクロスポリン C1、タクロリムス C2、

アザチオプリン C2、ミコフェノレートモフェル C1

CQ9 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性が確立している薬剤はない。

推奨度：インターフェロン γ C2、インターフェロン α D、ミノサイクリン C2、トラニラスト C2、イマチニブ C1、ビタミン D1 C1、リツキシマブ C1、免疫グロブリン大量静注療法 C1

CQ10 造血幹細胞移植は皮膚硬化に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、重篤な副作用や治療関連死亡率も高いことから、現段階では実験的治療であり、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは推奨されない。

推奨度 C1

CQ11 紫外線療法は皮膚硬化に有用か？

推奨文：長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合がある。

推奨度 C1

CQ12 リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？

推奨文：手指の屈曲伸展運動は手指拘縮の予防や改善に有用である。

推奨度 B

これらのクリニカルクエスションのうち、

CQ1-CQ8 は、現在においても変更する必要の

ないクリニカルクエスチョンと考えられたので、現在のままを用いて、推奨文および推奨度に変更がないかどうかを検討することとした。免疫抑制薬の種類がこのままでよいかどうかは今後のさらなる検討が必要かもしれない。

CQ9 に関しては、近年生物学的製剤や低分子の分子標的薬をはじめとして様々な開発が進んでいる分野である。このため、クリニカルクエスチョンをいくつかにわけることとした。

CQ10 および CQ11 も、CQ1-CQ8 と同様に、そのまま用いて、推奨文や推奨度に関して新たに変更が必要かどうかを今後検討することとした。

CQ12 はリハビリテーションについてであり、これは別項にて新たに作成することとなったので、本項からは除外した。

以上より、以下のようなクリニカルクエスチョンを用意することになった。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の判定に有用か？

CQ2 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？

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？

用か？

CQ8 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？

CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

CQ14 紫外線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

今後、これらのクリニカルクエスチョンに関して、従来と同じものも含めて、文献等のエビデンスを集めて、推奨文と推奨度、さらにその理由を提示していく予定である。

一方、重症度分類については、前の診療ガイドラインに基づき、MRSS によって、

0 normal

1-9 mild

10-19 moderate

20-29 severe

>30 very severe

の 5 段階に分類することが提唱されている。今回の改訂に当たっては、これを暫定的に採用し、その妥当性について、今後検討を加えていくこととした。

D. 考案

全身性強皮症は、皮膚および内臓諸臓器に様々な症状を呈する全身性疾患である。本症の根治的な治療法はいまだに存在しないが、皮膚硬化をはじめとする個々の症状に対して、各人の症状や病期にあわせて、きめこまやかに治療することによって、生命予後のみならず生活の質 (quality of life: QOL) をも大きく改善することが可能と考えられる。しかしながら、このような多彩な症状に対してこれまでに報告されている数多くの治療の中で何が本当に有用なのかを判断することは必ずしも容易ではない。また、個々の医師の経験を越えて客観的な科学的エビデンスに基づいた医療 (evidence-based medicine: EBM) に対するニーズも高まっていることから、本症についてもそのような診療を実践するための治療指針の重要性はさらに高まっている。

国内外における全身性強皮症の治療指針としては、ここ最近においては、本邦における診療ガイドラインのほかにも、ヨーロッパリウマチ学会 (European League Against Rheumatism: EULAR)) によるリコメンデーションが発表されている²⁾。本邦ガイドラインと EULAR リコメンデーションは、当然のことながら多くの部分で一致しているが、いくつかの相違点も存在する。大きな違いとしては、本邦ガイドラインには 81 個の CQ があるのに対して、EULAR リコメンデーションは 14 のみしかない。すなわち、本邦ガイドラインでは、包括的な指針の作成を目指し、可能な限り多くの治療上のオプションを提示しようとしているのに対し、EULAR リコメンデーションはエビデンスやコンセンサスから完全に確立さ

れているもののみを提示しているためである。今回の改訂においても、皮膚硬化だけでなく多くの項において、さらにクリニカルエスチョンが増えると考えられるため、これまで以上に包括的なガイドラインとなり有意義に活用されることが期待できる。

また、強皮症の臨床症状には少なからず人種差があることが知られており、また各国においてそれぞれ医療状況も異なっているため、そのような点から具体的な内容に差異が生じることも当然ともいえる。日本人におけるエビデンスも勘案したガイドラインは本邦でしか作成されないため、このような見地から、本症において診療上問題となる点を網羅した本邦のガイドラインを作成し、またタイムリーに改訂していくことは、国内における本症の診療の質を確保する上で非常に意義が高いと考えられた。重症度基準についても、同様に本邦の患者を対象にしたものが必要であると考えられる。

E. 結 論

全身性強皮症診療ガイドラインのクリニカルエスチョンおよび重症度基準を作成した。今後、国内外の文献を渉猟し、エビデンスに基づいた推奨文および推奨度を作成する予定である。

F. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会 全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年
- 2) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J,

Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009;68:620-8.

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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

1 皮膚硬化

金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 藤本 学

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score(以下 MRSS)は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

推奨文

MRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用である。

推奨度：A

解説

皮膚硬化を正確に定量する方法にはこれまでに確立したものはなく、触診のみで皮膚硬化を半定量的に評価するスキンスコアが広く用いられており、現在用いられている中でもっとも有用な指標と考えられている。

現在国際的に広く用いられているスキンスコアは、Clements らによって発表された modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) 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、皮膚を両拇指ではさみ、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（頬骨弓から下顎の間）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 は検査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 の観察者間変動は、各施設でほぼ同程度であったことから、施設が異なってもその正確性は維持できるものと考えられている¹⁾。また、Clements らによれば、MRSS の観察者間変動が 25%、観察者内変動が 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いる。関節リウマチにおいて用いられている同様の指標は、それぞれ 37%、43% であることを考えると、MRSS は正確性、再現性ともに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 の病理学的な線維性変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。

Medsgger らによる欧米人を対象とした MRSS による皮膚の重症度分類は、0 = normal、1-14 = mild、15-29 = moderate、30-39 = severe、40 以上 = endstage とされている⁴⁾。しかしながら、厚生労働省強皮症研究班による治療指針策定の際（2004 年、2007 年改訂）には、本邦患者においては、0 = normal、1-9 = mild、10-19 = moderate、20-29 = severe、30 以上 = very severe とすべきであると提案されており、これに従うのが適当であると考えられる。

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

推奨文

①皮膚硬化出現6年以内のdcSSc、②急速な皮膚硬化の進行（数ヶ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち2項目以上を満たす例を対象とすべきである。抗核抗体も参考にする。

推奨度：C1

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、下腿まで）および顔面に硬化が限局するlcSScの2型に分類される。dcSSc患者では、発症6年以内に皮膚硬化が進行し、この進行時期に一致して肺、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患者では長期間（数年から数十年）のレイノー現象の後に皮膚硬化は緩徐に生じる。したがって、進行している時期のdcSScの皮膚硬化は治療の対象となり、lcSScの皮膚硬化は積極的な治療の対象とはならない。しかしながら、lcSScであっても、進行が急速で今後広範囲の皮膚硬化をきたすおそれがある場合には治療の対象と考えるべきである。

以上より、①皮膚硬化出現6年以内のdcSSc、②急速な皮膚硬化の進行（数ヶ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち2項目以上を満たす例を治療の対象とすべきと考えられる。

なお、lcSScで今後広範囲の皮膚硬化をきたすかどうかは、抗核抗体も参考にすべきである。抗トポイソメラーゼI (Scl-70) 抗体や抗RNAポリメラーゼI/III抗体が高力価で陽性である場合や抗U3RNP抗体の存在が疑われる場合には、dcSScに進展する可能性が高い。一方、抗セントロメア抗体陽性の場合にはlcSScのまま皮膚硬化は進行しない可能性が高い。

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

推奨文

副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用である。

推奨度：B

解説

SScの皮膚硬化に副腎皮質ステロイドが有用であることを立証した報告は少ないが、Sharadaらによる35例を対象とした無作為二重盲検試験でデキサメサゾン静注パルス療法（月1回100mg、6ヶ月間）の有効性を示した報告がある⁵⁾。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 へ増加したと報告されている。また、Takeharaは、コントロール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例に対して低用量ステロイド内服を行った結果、MRSSが 20.3 ± 9.3 から1年後に 12.8 ± 7.0 に低下したことを報告している⁶⁾。

このように、ステロイドの有効性を示す十分な科学的データには欠けるが、ステロイドは、発症早期で現在皮膚硬化が進行している症例に限っては経験的に有効であると考えられており、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Bとした。CQ2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（PSL）20-30 mg/日を初期量の目安として投与する。皮膚硬化の重症度がvery severeに相当する例（TSSが30以上の例）には、ステロイドパルス療法を考慮してもよい。初期量を2-4週続けて、皮膚硬化の改善の程度をモニターしながら、その後2週～数ヶ月ごとに約10%ずつゆっくり減量し、5 mg/日程度を当面の維持量とする。皮膚硬化の進展が長期間止まる、あるいは萎縮期に入ったと考えられれば中止してよい。

副腎皮質ステロイド投与にあたって、SSc患者で特に問題になるのが腎クリーゼを誘発する可能性である。欧米に比べて日本人では腎クリーゼの発症率は低いが、CQ4で述べるように十分に注意しながら投与すべきである。

CQ4 副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

推奨文

副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターする。

推奨度：B

解説

副腎皮質ステロイド投与は皮膚硬化に有効であると考えられる反面、腎クリーゼを誘発するリスクが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、ステロイドの使用と腎クリーゼの発症に相関が認められている。Steenらは、ケースコントロール研究で、6ヶ月以内にPSL換算15 mg/日以上ステロイド内服していた例の36%が腎クリーゼを発症したのに対し、対照群では12%であったと報告されており（OR [95%CI]: 4.4 [2.1-9.4], $P < 0.0001$ ）、可能であればPSL換算10 mg/日に抑えるように推奨されている⁷⁾。DeMarcoらは、腎クリーゼ発症例の61%が過去3ヶ月間に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]⁸⁾。また、1989年のHelfrichらの報告においても、正常血圧腎クリーゼ発症例で、過去2ヶ月以内にPSL換算30 mg/日以上ステロイド内服していた例が多かった（64% v.s. 16%）とされている⁹⁾。なお、Pennらは、単施設における110例の腎クリーゼ患者の後ろ向きの解析によって、ステロイドの使用の有無によって腎クリーゼの予後には違いはなかったと報告している¹⁰⁾。

腎クリーゼ発症のリスクは、抗RNAポリメラーゼ抗体陽性例に高いことが示されている。本邦では、抗RNAポリメラーゼ抗体の陽性率は欧米に比べて低いと推定されており¹¹⁾、日本人SSc例における腎クリーゼ自体の発症率も欧米に比べて低い。

ステロイド投与が考慮される患者は、発症早期で皮膚硬化が高度あるいは急速に進行している例であることから、腎クリーゼの高リスク群と重複している。上述のように副腎皮質ステロイド投与によって腎クリーゼ誘発のリスクが上がるかどうかに関しては必ずしも明確なエビデンスはないが、ステロイド投与にあたっては、血圧および腎機能を慎重にモニターすることは有用である。特に抗RNAポリメラーゼ抗体陽性と考えられる例では十分な注意が必要である。

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

推奨文

D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと考えられている。

推奨度：C2

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¹²⁾、その有用性について多くの報告があり¹³⁾、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、大量のD-ペニシラミン(750-1000 mg/日)と少量のD-ペニシラミン(125 mg/日、隔日)の投与群を比較する二重盲検試験が行われた。その結果、この両群間には皮膚硬化に有意差は認められなかった¹⁴⁾。この試験は倫理上の問題からプラセボではなく少量のD-ペニシラミンとの比較であったが、D-ペニシラミンは有効ではないと考えられるようになっている。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-ペニシラミンの皮膚硬化に対する有効性を報告している¹⁵⁾。しかしながら、D-ペニシラミンは副作用も高頻度であり、現在多くの専門家がその有用性に対して否定的に考えていることから、積極的に使用するべきではないと考えられる。

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

推奨文

シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に考慮してよい。

推奨度：B

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ヶ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¹⁶⁾。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 に改善したが、プラセボ投与の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では、dcSSc群で 21.7 ± 10.1 から 15.9 ± 11.0 と比較的大きな変化が認められており、一方、lcSSc群では 6.1 ± 3.6 から 5.0 ± 4.3 への変化であった。しかしながら、24ヶ月後の評価についての報告では、dcSScにおいてMRSS改善には有意差をもちや認められなかったとされている¹⁷⁾。

一方、シクロホスファミド経静脈パルス療法により皮膚硬化が改善されるかどうかについてはこれまで報告されていない。しかしながら、シクロホスファミド内服においては投与総量が多くなることを考慮すると、静注パルス療法を選択する方がよい場合も多いと考えられる。

シクロホスファミドはSScの肺病変の治療に主に用いられるが、皮膚硬化の改善も示されているため、ステロイドの無効例や投与できない例などに対して副作用に注意しながら投与してもよいと考えられる。

CQ7 メソトレキサートは皮膚硬化に有用か？

推奨文

メソトレキサート(MTX)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：C1

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($P=0.06$)¹⁸⁾。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