

**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「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「手指尖端の陥凹性癬痕、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「手指尖端の陥凹性癬痕、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「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、「抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 抗体のいずれかが陽性」とした。「抗トポイソメラーゼ (Scl-70) 抗体」を「抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ) 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 Scl-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 Scl-70 (トポイソメラーゼ) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 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 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 ~ 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、項目が多くなり繁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”を除外するようにとの記載がある。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 と ~ 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 と ~ 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, Fransen J, Allanore Y, Denton C, Cutolo M, Tyndall A, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, co-workers atE: 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, Fransen 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. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-2747.

5. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen 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

手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化

手指尖端の陥凹性癒痕, あるいは指腹の萎縮*2

両側性肺基底部の線維症

抗トポイソメラーゼ (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 及び ~ 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

手指に局限する皮膚硬化*1

レイノー現象、あるいは爪郭部毛細血管異常*2

手指尖端の陥凹性癒痕、あるいは指尖潰瘍*3

両側下肺野の間質性陰影

抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 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 及び ~ 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

