

201510046A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・
重症度分類・診療ガイドライン作成 作業

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 尹 浩信

平成 28 年 (2016 年) 3 月

【目次】

班員名簿

I. 総括研究報告書

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成・……………	3
---	---

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)

研究分担者 浅野善英、石川 治、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、
竹原和彦、長谷川稔、波多野将、藤本 学、山本俊幸

研究協力者 麦井直樹

協力者 佐藤伸一

II. 分担研究報告書

1. 全身性強皮症 診断基準 ……………	11
----------------------	----

研究分担者 浅野善英(東京大学医学部附属病院皮膚科)

研究分担者 川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

2. 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 臨床カルクエスションとその回答の作成 ……………	19
---	----

研究分担者 藤本 学(筑波大学医学医療系皮膚科)

研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将

協力者 佐藤伸一、渡辺 玲、沖山奈緒子

研究代表者 尹 浩信

3. 全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン ……………	25
------------------------------------	----

研究分担者 川口鎮司(東京女子医科大学リウマチ科)

研究分担者 浅野善英、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学

協力者 佐藤伸一、高木香恵、栃本明子、樋口智昭

研究代表者 尹 浩信

4. 全身性強皮症 消化管 診療ガイドライン・診療アルゴリズム ……………	36
---------------------------------------	----

研究分担者 後藤大輔(筑波大学医学医療系内科)

研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

5. 肺高血圧症及び心臓病変 重症度分類, CQ 及び診療アルゴリズム	51
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)	
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、藤本 学	
協力者 佐藤伸一、牧 尚孝、稲葉敏郎、八尾厚史、小室一成	
研究代表者 尹 浩信	
6. 全身性強皮症肺病変(間質性肺疾患)の診療ガイドラインの作成	59
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分野)	
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学	
協力者 佐藤伸一	
研究代表者 尹 浩信	
7. 全身性強皮症診療ガイドライン 7. 血管病変の改訂作業	63
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)	
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、竹原和彦、波多野将、藤本 学	
協力者 佐藤伸一	
研究代表者 尹 浩信	
8. 全身性強皮症のリハビリテーション CQ と診療アルゴリズム	69
研究協力者 麦井直樹(金沢大学附属病院リハビリテーション部)	
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、 藤本 学	
協力者 佐藤伸一、澤田幸恵、染矢富士子	
研究代表者 尹 浩信	
9. 限局性強皮症の診断基準案作成と重症度基準案の作成	77
研究分担者 藤本 学(筑波大学医学医療系皮膚科)	
研究分担者 浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、山本俊幸	
協力者 佐藤伸一、沖山奈緒子、渡辺 玲	
研究代表者 尹 浩信	
10. 限局性強皮症 CQ	81
研究分担者 浅野善英(東京大学医学部附属病院皮膚科)	
研究分担者 石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸	
協力者 佐藤伸一	
研究代表者 尹 浩信	

11. 好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類の作成に向けて	148
研究分担者	山本俊幸(福島県立医科大学医学部皮膚科)
研究分担者	浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学
協力者	佐藤伸一
研究代表者	尹 浩信
12. 好酸球性筋膜炎の診療ガイドライン作成	150
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)
研究分担者	浅野善英、石川 治、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸
協力者	佐藤伸一
研究代表者	尹 浩信
13. 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類	171
研究分担者	石川 治(群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学)
研究分担者	浅野善英、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸
協力者	佐藤伸一、茂木精一郎
研究代表者	尹 浩信
14. 硬化性萎縮性苔癬	176
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)
研究分担者	浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、藤本 学、山本俊幸
協力者	佐藤伸一、牧野貴充
研究代表者	尹 浩信
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	189
Ⅳ. 研究成果刊行物	199

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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 分 担 者	浅野 善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	准 教 授
	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	教 授
	岡 晃	東海大学総合医学研究所	講 師
	川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ科	臨床教授
	熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学	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内科	准 教 授
	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
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座	准 教 授
	竹原 和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系分子病態学	教 授
	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
	波多野 将	東京大学医学部附属病院循環器内科	助 教
	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科	教 授
	山本 俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科	教 授
研 究 協 力 者	小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院皮膚科	部 長
	田中 住明	北里大学医学部膠原病・感染内科学	診療准教授
	土屋 尚之	筑波大学医学医療系生命医科学域分子遺伝疫学	教 授
	寺尾知可史	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	特定助教
	波部 幸司	三重大学医学部附属病院皮膚科	講 師
	牧野 貴充	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学	講 師
	麦井 直樹	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学	作業療法士
	森田 明理	名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科	教 授
	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学	講 師
	Maria Trojanowska	ボストン医科大学	教 授

I . 総括研究報告

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) 総括研究報告書

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成

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
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	准教授
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	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学分野	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分子病態学	教授
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
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	麦井直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部	作業療法士
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科	教授

A. 研究目的

2004 年に厚生労働省強皮症調査研究班により「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」が作成され、2007 年に改訂された。2010 年には EBM に基づいた「全身性強皮症診療ガイドライン」が公表された。欧米の全身性強皮症の診断基準の改定および治療の変化に対応するため、今回新たに全身性強皮症のみならず限局性強皮症、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・診療ガイドラインを作成することとなった。

B. 研究方法

各疾患、各臓器毎に分担研究者・研究協力者の中からエキスパートを選出し、担当を決定した。班会議、メール会議を頻回に行い、各疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成・改訂を進めた。

C. 研究結果

全身性強皮症診断基準に関しては 2013 年 ACR/EULAR から発表された分類基準を参考にしつつ、本邦の従来の診断基準に改訂を加えることとした。全身性強皮症の重症度分類に関しては過去の重症度分類

を参考としつつ ACR/EULAR での議論をふまえ、肺病変など一部変更した。全身性強皮症の診療ガイドラインに関しては、過去に作成したものを参考にしつつ、最近数年での治療の変遷を鑑みて CQ (臨床的 クエスチョン) を変更、追加した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬に関しては従来診断基準がないため、班会議、メール会議にて疾患概念を議論し、新たに診断基準を作成した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬の重症度分類に関しても現存のものがないため、班会議、メール会議にて重症例について議論し、新たに重症度分類を作成した。各疾患の診療ガイドラインも現在まで存在しないため新たに重要な CQ を挙げ、班会議、メール会議にて議論して絞り込んだ。

各 CQ に対して、evidence に基づいて推奨文、推奨度、解説を作成し、詳細に検討した。

D. 考 案

班会議、メール会議を頻回に行い、全身性強皮症および各皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類が完成し、各疾患の診療ガイドラインの CQ を決定することが出来た。さらに各 CQ に対して、evidence に基づいて推奨文、推奨度、解説を作成し、詳細に検討した。

これは当初想定したより早く達成されたものである。

E. 結 論

本年度各疾患の診断基準・重症度分類が完成し、各疾患の診療ガイドラインの CQ を決定することが出来た。さらに各 CQ に対して、evidence に基づいて推奨文、推奨度、解説を作成し、詳細に検討した。

次年度は Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに従い、EBM に基づいて各 CQ に対する推奨度、推奨文、解説等の作成をさらに進め、パブリック・コメント募り、日本皮膚科学会の承認を得る予定である。

F. 文献

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病態解明と根治的治療法の開発」『強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版』、2007 年。
2. 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。
3. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」Ver. 1.1 、2014 年。

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Wang Z, Jinnin M, Nakamura K, Harada M, Kudo H, Nakayama W, Inoue K, Nakashima T, Honda N, Fukushima S, Ihn H. Long non-coding RNA TSIX is upregulated in scleroderma dermal fibroblasts and controls collagen mRNA

- stabilization. *Exp Dermatol.* 25(2) 131-6 2016
2. Nakamura K, Jinnin M, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Kajihara I, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. The role of PSMB9 up-regulated by interferon signature in the pathophysiology of cutaneous lesions of dermatomyositis and lupus erythematosus. *J Dermatol.*[Epub ahead of print]2015
 3. Nakamura K, Nakatsuka N, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Serum concentrations of Flt-3 ligand in rheumatic diseases. *Biosci Trends.* 9(5) 342-9.2015
 4. Koga A, Kajihara I, Yamada S, Makino K, Ichihara A, Aoi J, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Enhanced CCR9 expression levels in psoriatic skin are associated with poor clinical outcome to infliximab treatment. *J Dermatol.* [Epub ahead of print]2015
 5. Inoue M, Jinnin M, Wang Z, Nakamura K, Inoue K, Ichihara A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. microRNA level is raised in the hair shafts of patients with dermatomyositis in comparison with normal subjects and patients with scleroderma. *Int J Dermatol.* [Epub ahead of print]2015
 6. Kudo H, Wang Z, Jinnin M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Nakashima T, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Ihn H. EBI3 Downregulation Contributes to Type I Collagen Overexpression in Scleroderma Skin. *J Immunol.* 195(8) 3565-73.2015
 7. Wang Z, Jinnin M, Kobayashi Y, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inagaki Y, Ihn H. Mice overexpressing integrin αv in fibroblasts exhibit dermal thinning of the skin. *J Dermatol Sci.* 79(3) 268-78,2015
 8. 江頭 翔、牧野貴充、藤澤明彦、神人正寿、尹 浩信：ガドリニウム造影剤投与から 4 年後に発症した腎性全身性線維症の 1 例。臨床皮膚 69: 98-102, 2015.
 9. 神人正寿、尹 浩信：好酸球性筋膜炎の最近の考え方。皮膚病診療 in press
 10. 尹 浩信：全身性強皮症。皮膚疾患最新の治療 2015-2016 80-81, 2015.
 11. 尹 浩信：強皮症-発症から線維化に至る病態について-。リウマチ科 53: 239-243, 2015.
 12. 尹 浩信：リウマチ性疾患の診療ガイドライン・推奨・治療指針「全身性強皮症」。リウマチ科 54: 283-286, 2015.
 13. 尹 浩信：全身性自己免疫難病の診断・重症度基準アップデート「全身性強皮症」。炎症と免疫 23: 517-521, 2015.
2. 学会発表
 1. 尹 浩信。「全身性強皮症の早期診断と治療」2015.4.23-25 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (名古屋) Meet

the Expert

2. 牧野貴充、神人正寿、江藤光彦、山根恵太郎、梶原一亨、牧野雄成、福島 聡、尹 浩信。「限局性強皮症における血清および皮膚組織中 miR-196a の発現低下と I 型コラーゲン蛋白合成関連」2015.5.15-16 第 47 回日本結合組織学会総会（東京）
3. 福島 聡、梶原一亨、本多教稔、神人正寿、牧野貴充、尹 浩信。「全身性強皮症における cobblestone appearance の意義」2015.5.26-28 日本アレルギー学会（東京）
4. 尹 浩信。「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成および革新的医薬品開発」2015.5.29-31 第 114 回日本皮膚科学会総会（横浜）教育講演
5. 野田智香、城野剛充、牧野貴充、尹 浩信。「強皮症様皮膚硬化に対しステロイド内服が有効であった慢性 GVHD の 1 例」2015.7.18-19 第 39 回日本小児皮膚科学会（鹿児島）
6. 尹 浩信。「強皮症の病態解明および革新的医薬品の研究」2015.9.7 日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業ヒアリング（東京）
7. Nakamura K, Jinnin M, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Identifying disease-specific molecules of dermatomyositis and lupus erythematosus skin by quantitative proteomics analysis. 2015.9.9-12 45 th Annual ESDR meeting

(Rotterdam, The Netherlands)

8. 尹 浩信。「皮膚疾患とスキンケア」2015.10.17-18 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会（長崎）ランチョンセミナー
9. 神人正寿、王 中志、後藤瑞生、江良拓実、福島 聡、尹 浩信。「疾患特異的 iPS 細胞を用いた、強皮症皮膚線維芽細胞におけるコラーゲン過剰産生の機序の検討」2015.10.22-24 第 43 回日本臨床免疫学会（神戸）
10. 福島 聡、梶原一亨、宮下 梓、神人正寿、尹 浩信。「強皮症における cobblestone appearance の臨床的意義」2015.10.22-24 第 43 回日本臨床免疫学会（神戸）
11. 牧野貴充、神人正寿、梶原一亨、福島聡、尹 浩信。「全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する塩酸サルボグラートの効果の検討」2015.11.15 日本皮膚科学会第 143 回宮崎地方会（宮崎）
12. Kajihara I, Kusumoto S, Makino K, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Increased CCL22 expression levels in psoriatic skin predicts the good response to infliximab. ESDR
13. Nakamura K, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H. Exome expression in the skin and sera of systemic sclerosis patients, and its possible therapeutic application against skin ulcer. 40th JSID (Okayama, Japan)
14. Makino T, Jinnin M, Nakayama M, Fukushima S, Nasuguchi S, Ihn H.

Increased CD27 expression in the skin and sera of patients with systemic sclerosis.

ACR

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告

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 准教授
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・膠原病内科学分野 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分子病態学 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2010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を改訂することとなったが、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作成を行った。

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局限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、局限皮膚硬化型 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が作成され、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が保険秀才されたことを受けて 2010 年に一部改訂された。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手指に局限する皮膚硬化」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※3、※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」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「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レイノー現象と爪郭部毛細血管異常はともに早期診断基準案に含まれているが、その特異度を考慮し、新しい診断基準には爪郭部毛細血管異常のみ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、この項目を含める必要があると考えられる。「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、新しい診断基準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継続的に改訂の必要性について検討していく必要がある。

E. 結論

SSc の新しい診断基準を作成した。今後、班員によりその妥当性について継続的に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（2010 年作成）

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手指尖端の陥凹性瘢痕，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または抗 RNA ポリメラーゼⅢ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手指尖端の陥凹性癒痕、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

