

全身性強皮症・新診断基準の妥当性に関する検討

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	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	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 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	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
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	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
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分野 教授

研究要旨

平成 26～28 年度の厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」において作成した全身性強皮症の新診断基準に関して、当教室でアクセス可能な症例で妥当性を検討した結果、概ね新診断基準は妥当であった。特に、小基準②の追加が診断に有用であると考えられた。今後、さらなる改定に向けて、診断基準として高い特異度を維持しつつ、皮膚硬化が出現する前の早期症例も診断できるような変更も検討してもいいかもしれない。

A. 研究目的

平成 26～28 年度の厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」において、全身性強皮症の新診断基準を研究班にて作成した。その変更は、ほぼ以前の診断基準を踏襲し、小基準に「②爪郭部毛細血管異常」を追加し、さらに小基準⑤の自己抗体の項目に、比

較的最近保険収載され、全身性強皮症に特異性の高い「抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体」が追加された点である。

そこで、今回、アクセス可能な患者情報を基に、新診断基準の妥当性の検討を行った。

B. 研究方法

筑波大学附属病院の膠原病リウマチアレルギー科、および筑波大学附属病院・茨城県地

域臨床教育センターの膠原病リウマチ科に通院中で、患者情報へのアクセスが可能で、且つカルテ上で全身性強皮症の診断が確定していることが確認できた患者 40 症例を対象とした。データはカルテの全身性強皮症の医療費助成制度で記載された臨床調査個人票の情報を中心に収集した。

(倫理面への配慮)

本研究では患者氏名、ID 番号は当然ながら、年齢の情報も紐付けせず、完全匿名化した情報での検討を行った。

C. 研究結果

1) 全体での診断基準を満たす割合

表 1 に示す通り、びまん皮膚硬化型は 25 症例で、限局皮膚硬化型は 15 症例であった。各診断基準を満たす割合に関しては、びまん皮膚硬化型の 25 症例が大基準の「両側性の手指を越える皮膚硬化」を満たしており、小基準は「①手指に限局する皮膚硬化」が 15 症例 (37.5%)、「②爪郭部毛細血管異常」が 32 症例 (80%)、「③手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍」が 12 症例 (30%)、「④両側下肺野の間質性陰影」が 22 症例 (55%)、「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」が 30 症例 (75%) であった。小項目⑤の自己抗体の内訳は抗 Sc1-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体が 16 症例 (40%; びまん皮膚硬化型の中では 64%)、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は 2 症例 (5%; びまん皮膚硬化型の中では 8%)、抗セントロメア抗体は 14 症例 (35%; びまん皮膚硬化型の中では

93%) であった。

2) 限局皮膚硬化型での診断基準・小基準を満たす割合

表 2 の通りの結果であり、限局皮膚硬化型の診断は確定しているが、皮膚硬化の記載の不明確なものもあり、大基準を満たしている可能性もあるが、少なくとも小基準①を満たしていなければ診断確定ができないことから、最低でも小基準①を満たしていると判断したものは「(●)」と表記した。表からは、特に今回新たに追加となった「②爪郭部毛細血管異常」の基準を満たす割合が 100%となっているのが注目される。

D. 考案

当教室でアクセス可能な 40 症例程度での妥当性の評価には限界があるが、新診断基準に関しては自身の症例を含む今回の全症例に関しては、他疾患を疑われるものは見当たらず、診断として、感度に関しては評価が難しいが、特異度に関しては妥当であると思われる。

特に今回の新診断基準で追加となった小基準「②爪郭部毛細血管異常」に関しては、全体でも 80%で基準を満たしており、限局皮膚硬化型においては 100%で基準を満たしていたことは特筆すべきと思われる。また、表 2 の症例 9 においては、皮膚硬化が小基準①だけだとしたら診断はできず、今回の小基準②の追加により診断可能となった症例と考えられる。これらの点から小基準②の追加の意義は大きいと考えられる。

さらに表 2 の限局皮膚硬化型の 15 症例で

は、「④両側下肺野の間質性陰影」の割合が30%程度であることは限局皮膚硬化型の特徴からしてある程度理解できるが、「③手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍」が30%未満であることは、理解し難いが、指尖部の所見にあまり注目していないのか、単なる不記載なのかは不明であるが、正しい診断をする上では指尖部の所見に関しても丁寧に診る必要があるという認識を持つ必要があると考える。

また、以前の診断基準から引き続いて、皮膚硬化が認められない患者は診断できないが、表2では皮膚所見の記載が不明確な8症例が含まれる。仮に、皮膚硬化が明確でない場合には診断はできないことになる。「2013 criteria for the classification of SSc: ACR/EULAR」 (*van den Hoogen et al. Ann Rheum Dis. 2013*) は分類基準であり診断基準ではないが、感度91%、特異度92%と非常に良い基準であり、皮膚硬化が無くても分類できる点も注目される。これに準じて、今後の診断基準として、皮膚硬化が明らかでない(皮膚硬化出現前)の全身性強皮症患者を診断可能とする基準も検討してもいいのではないかと考える。現在の診断基準をベースとして考えるのであれば、「大基準も満たさず、小基準①も認めない場合には、小基準②-⑤のを3項目以上満たす場合」や、レイノー現象などの小基準を増やし、「皮膚硬化が無くても一定項目数以上満たす場合」なども検討してもいいかもしれない。様々な疾患が、早期診断・早期治療を目指す中、全身性強皮症も、皮膚硬化が始まってから診断して

治療を検討するのではなく、より早い段階で診断し、治療を開始することを検討してもいいのではないかと考える。ただし、作成するものは診断基準であることから、多少の感度上昇を目指すよりは、特異度を重視したものとすべきであることに注意しなければならない。

今回はたかだか40症例の検討に過ぎず、本研究での結果/考察は限られた範囲での評価に過ぎない。より正しい評価をする為には、2017年に医療費助成制度で記載された全国の数頁にもわたる臨床調査個人票を集めたビッグデータでの検討が必要であり、これにより、より正確な新診断基準の感度、特異度の評価と、妥当性の評価が行われるべきと考える。ただし、このデータも、重症区分に入らず、医療費も高額とまらない場合には申請を断念している患者や、皮膚硬化が不明確などの理由から早期症例がデータから除外されている可能性があることに注意する必要がある。

E. 結論

たかだか40症例の検討ではあるが、新診断基準は妥当と考えられる。特に今回新たに追加となった「小項目②爪郭部毛細血管異常」は、より多くの患者を診断するのに有効である。

今後は、皮膚硬化無しでは診断できない現診断基準に対して、早期発見/早期診断の観点からどうするかを検討が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし
2. 学会発表
なし

なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

表 1. 新診断基準の妥当性検討対象患者内訳

男：女 = 8：32

びまん皮膚硬化型：限局皮膚硬化型 = 25：15

《各診断基準項目を満たす割合》

大基準 = 25 (62.5%)

小基準① = 15 (37.5%)

小基準② = 32 (80%)

小基準③ = 12 (30%)

小基準④ = 22 (55%)

小基準⑤ = 30 (75%)

抗Sc1-70抗体：16 (40%…64%/dc-SSc)

抗RNAポリメラーゼIII抗体：2 (5%…8%/dc-SSc)

抗セントロメア抗体：14 (35%…93%/lc-SSc)

表 2. 限局皮膚硬化型症例の小基準を満たす割合

症例	小基準①	小基準②	小基準③	小基準④	小基準⑤
1	(●)	●			C
2	(●)	●			C
3	(●)	●			C
4	●	●		●	C
5	(●)	●	●		C
6	(●)	●	●		C
7	(●)	●		●	S, C
8	●	●			C
9	(●)	●			
10	●	●		●	
11	●	●	●	●	
12	(●)	●			C
13	●	●		●	C
14	●	●	●		C
15	●	●			C

*各症例で満足する基準を●で表示。

*小基準①の情報の記載が不明確な症例は(●)で表示。

*小基準⑤の「C」は抗セントロメア抗体陽性、「S」は抗 Sc1-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体陽性を示す。