

2016年厚生労働省研究班作成の全身性強皮症診断基準の検証

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	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	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	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
協力者	高木香恵	東京女子医科大学リウマチ科 講師
協力者	栃本明子	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 助教
協力者	市村裕輝	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 後期研修医
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

全身性強皮症の診断基準は、国際的には、2013年に改定が行われ、アメリカリウマチ学会／欧州リウマチ会議（ACR/EULAR）の分類基準が用いられている。日本においては、2016年に厚生労働省研究班が作成した基準を用いて診断し、難病特定疾患の診断に使用している。そこで、2013年ACR/EULAR分類基準と厚生労働省研究班の診断基準との比較検討をおこなった。312名の全身性強皮症、60名の他の膠原病を対象とした。2013年ACR/EULAR基準では、感度99%、特異度100%であり、2016年の厚生労働省診断基準では、感度95.2%、特異度100%であった。ともに、感度、特異度ともに高いものであり、有用な診断基準であることが再確認された。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)の診断基準は、1980年にアメリカリウマチ学会から報告された preliminary classification criteria が長年用いら

れてきた。

近年、皮膚線維化病変が無く、血管病変が主である病態も全身性強皮症と診断されるようになり、1980年の分類では診断できない症例がある

ことがわかってきた。そこで、2010年に厚生労働省強皮症研究班で新規の診断基準を提唱し¹⁾、また、2013年にはアメリカリウマチ学会およびヨーロッパリウマチ会議(2013ACR/EULAR分類)から新規の全身性強皮症の診断基準が提唱された²⁾。これらの診断基準により、感度も特異度もかなり上昇したとされている。2016年に発表された中国とヨーロッパの研究では、1980年の基準では、53-88%であった感度が、80-98%に改善していることがわかった³⁾。2013ACR/EULAR分類では、レイノー現象をはじめ血管病変の項目が新規に加えられていて、皮膚硬化が無いかあるいは軽症でもSScと診断が可能となっている。一方、

B. 研究方法

2016年1月から12月までの1年間に東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターを受信したSSc患者312名を対象とした。この観察研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

表1-3に示した2013年に改定されたACR/EULARの診断基準、2010年厚生労働省の全身性強皮症診断基準、2016年厚生労働省の全身性強皮症診断基準のそれぞれの診断基準にて診断できるかどうかを検討した。

SScの対照疾患として全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、皮膚筋炎(DM)の患者をそれぞれ20名ずつ検討した。

C. 研究結果

312名の全身性強皮症患者うち、129名がびまん皮膚硬化型で、183名が限局皮膚硬化型に

特異度は、1980年の基準でも、72-100%であったのが、90-98%と改善傾向を示した。感度は上昇しても特異度が低下する基準では、診断に用いるのはむつかしいが、ともに改善がみられている。

2013ACR/EULAR分類において、大きな違いは、capillaroscopyによる爪郭部毛細血管異常の評価がある。日本において、皮膚科医では一般に用いられているが、膠原病内科医ではほとんど用いることはない。そこで、今後その普及も重要である。

今回の検討の目的は、2010年と2016年に厚生労働省のSSc研究班にて提唱したSScの診断基準と2013ACR/EULAR診断基準の検証である。

分類された。びまん皮膚硬化型に分類された129名は、3種類の診断基準ともに100%診断可能である。限局皮膚硬化型の183名では、診断できる症例数には違いがみられた。表4に示すように2013年のACR/EULARの診断基準がもっとも感度がよかった。2016年に改定が行われた日本での分類基準では、2010年に比較して、感度は上昇し、改善が認められた。どの診断基準においても、予想されるようにびまん皮膚硬化型SScでは、前例診断可能であった。312名SScでの感度は、それぞれ、99.0%、92.0%、および95.2%であった。

ACR/EULARの診断基準で分類できなかった3症例は、皮膚硬化が無く、レイノー現象、抗核抗体陽性であるが特異抗体は同定できず、爪郭部毛細血管異常と間質性肺病変がある患者であった。無作為に抽出した対照疾患として診断基準をあてはめた60症例では、皮膚硬化は無く、

ふたつの厚生労働省診断基準では、診断基準を満たす症例はいなかった。また、もっとも感度のよかったACR/EULARの診断基準においては、爪郭部毛細血管異常、間質性肺炎、レイノー現象が認められた症例が3例あり、7点を示した。これらの症例がもっともスコアが高い症例であった。今回対照疾患として選んだ症例に関しては、どの診断基準を用いても特異度は100%であった。対照症例としては、原発性レイノー病や限局性強皮症などの近縁疾患を含める必要があると考える。

D. 考案

今回の検討により、もっとも感度が高かったのは、2013年ACR/EULAR診断基準であった。この基準と厚生労働省の診断基準との大きな違いは、皮膚硬化にある。ACR/EULARの基準では、それぞれの臨床症状をスコア化して、その合計点で診断を行う。そのスコアの基準を9点としているが、この基準が発表されたあとに、実際の患者を用いて再評価が行なわれている⁴⁾。それによると、スコアが6点とすれば、感度は100%となるが、特異度が84.2%と低いものとなった。一方、9点での評価は、感度98.1%、特異度94.6%となり、ともに高かった。この研究では、対照症例に混合性結合組織病や未分類型混合性結合組織病を組み込んであり、特異度の低下に関与していた。これらの疾患と全身性強皮症の分類は、非常に難しいと考える。原発性レイノー病を対照疾患として2013ACR/EULARの評価を行った研究において、特異度は100%であった⁵⁾。このことから、レイノー現象があったとしても、全身性強皮症の他の臨床症状の有無により診

断が可能と考える。

厚生労働省の研究班で作成した診断基準に関しては、2016年に爪郭部の毛細血管異常を新たに取り入れた。それにより、感度が上昇した。皮膚硬化が手指にもみられないが、特異抗体陽性でレイノー現象があり、毛細血管拡張と肺高血圧症がある症例では、診断できない。皮膚硬化が明らかでないが、全身性強皮症にレイノー現象、特異的な自己抗体、血管障害がみとめられる症例での診断が今後の課題と考える。

E. 結論

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の全身性強皮症の症例を用いて、3種類の診断基準に関して、validationを行った。それぞれの診断基準において、高い感度にて診断が可能であることがわかった。今後は、さらに感度、特異度ともに良好な診断基準の確立をめざす。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, Amano H, Azuma N, Bohgaki T, Asanuma YF, Horita T, Hosoya T, Ichinose K, Kato M, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Koga T, Kohsaka H, Kondo Y, Kubo K, Kuwana M, Mimori A, Mimori T, Mimura T, Takeuchi T, Tamura N, Tanaka Y, Tsuboi H, Tsunoda S, Yukawa N, Yamakawa N, Yamamoto K, Sumida T: Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus

- established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). **Mod Rheumatol** E-pub
2. Oka A, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Kuwana M, Kawaguchi Y, Yamamoto T, Takahashi H, Goto D, Endo H, Jinnin M, Mano S, Hosomichi K, Mabuchi T, Ueda MT, Nakagawa S, Beck S, Bahram S, Takehara K, Sato S, Ihn H. RXRB is an MHC-encoded susceptibility gene associated with anti-topoisomerase I antibody-positive systemic sclerosis. **J Invest Dermatol** 137:1878-1886, 2017
 3. Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada K, Amano K, Harigai M, Kawaguchi Y, Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Usui J, Tsuboi N, Matsuo S, Makino H. Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis. **Arthritis Res Ther** 19:117, 2017
 4. Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassoun P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Riccieri V, Melchers I, Valentini G, Cauvet A, Martinez M, Mimori T, Matsuda F, Allanore Y. Transethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis** 76:1150-1158, 2017
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 ACR/EULARの全身性強皮症分類基準 2013

1.	皮膚硬化が両手の PIP 関節を超えて MCP 関節に至っている	9	
2.	手指の皮膚硬化 (どちらか高い点数を算定)	浮腫様の手指 PIP をこえているが MCP に至っていない	2 4
3.	手指指尖部 (どちらか高い点数を算定)	末端部の皮膚潰瘍 陥凹性癒痕	2 3
4.	毛細血管拡張所見		2
5.	爪郭部毛細血管の異常		2
6.	肺動脈性肺高血圧症、または間質性肺病変の存在		2
7.	レイノー現象出現		3
8.	疾患特異性自己抗体陽性 抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体		3

8つのカテゴリーの総和が9点以上で強皮症と診断

除外疾患： nephrogenic sclerosing fibrosis、全身性モルフィア、好酸球性筋膜炎、scleredema diabeticorum、scleromyxedema、erythromyalgia、ポルフィリア症、lichen sclerosis、GVHD、diabetic cheiroarthropathy

表2 2010年 厚生労働省 全身性強皮症診断基準

大基準

手指あるいは足趾を超える皮膚硬化

小基準

- ① 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- ② 手指尖端の陥凹性瘢痕、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

表3 2016 厚生労働省 全身性強皮症診断基準

大基準

両側性の手指を超える皮膚硬化

小基準

- ① 手指に限局する皮膚硬化
- ② 爪郭部毛細血管異常
- ③ 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍
- 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

除外診断

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。

表4 各々の診断基準での感度の評価

	2013 年 ACR/EULAR	2010 年基準	2016 年基準
限局皮膚硬化型 SSc (183 例)	180 (98.4%)	158 (86.3%)	168 (91.8%)
すべての SSc (312 例)	309 (99.0%)	287 (92.0%)	297 (95.2%)

2010 年基準: 2010 年 厚生労働省全身性強皮症診断基準

2016 年基準: 2016 年 厚生労働省全身性強皮症診断基準

SSc: 全身性強皮症