

## 厚生労働省強皮症研究班が作成した全身性強皮症診断基準の有用性に関する検討

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	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	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 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	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
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

2005～2015年に全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)を疑われ当科を受診した患者のうち、従来のSSc分類予備基準(1980年ACR分類予備基準)を満たさなかった120例(うち原発性レイノー病16例、早期あるいは軽症のSSc 104例)を対象とし、厚生労働省強皮症研究班が作成した診断基準(研究班作成診断基準)の有用性について検討した。また、同じ母集団を対象に2013年にACR/EULARが作成したSSc新分類基準(ACR/EULAR新分類基準)でも同様の検討を行った。原発性レイノー病と診断した16例はいずれも研究班作成診断基準、ACR/EULAR新分類基準を満たさなかった。われわれが早期あるいは軽症のSScと診断した104例のうち、研究班作成診断基準を満たしたのは59例(57%)のみだったのに対し、ACR/EULAR新分類基準では104例中91例(90%)が診断基準を満たした。研究班作成診断基準を満たした59例は全例、ACR/EULAR新分類基準を満たした。研究班作成診断基準では手指に局限する皮膚硬化を有することが診断に必須であるが、ACR/EULAR新分類基準では手指の皮膚硬化を有していなくても手指の腫張や爪郭部の毛細血管異常などを総合的に判断してSScと診断可能である。手指の皮膚硬化を有さない症例を早期あるいは軽症のSScと診断するのかどうか、あるいは強皮症関連病態(Scleroderma spectrum disorder)と診断するの、またSScと診断する場合にはどのような診断基準が望ましいのか今後の検討が必要である。

## A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)の診断には、1980年にアメリカリウマチ学会が作成した分類基準が広く用いられてきた(1980年ACR分類予備基準)。この分類基準は簡便であるが、専門医が強皮症と診断した患者のうち約20%がこの分類基準を満たさないとされ、特に早期あるいは軽症例に対する感度が低いことが知られている。本邦では2003年に厚生労働省強皮症調査研究班の診断基準が作成され、1980年ACR分類予備基準をもとに、小基準として抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体陽性の項目が加わり、大基準を満たさなくても小基準1)および、2)~4)の項目を1項目以上満たせば診断できるよう改訂された。さらに、2013年には項目4)に抗RNAポリメラーゼIII抗体が追加された。一方、1980年ACR分類予備基準の課題であった早期あるいは軽症例を診断するため、2013年にACR/EULARの合同委員会により新しい分類基準が作成された(ACR/EULAR新分類基準)<sup>1)</sup>。ACR/EULAR新分類基準には爪郭部毛細血管異常所見やレイノー現象などが新しく追加された。ACR/EULAR新分類基準における感度は91%、特異度は92%であり、1980年ACR分類予備基準の感度75%、特異度72%に比べ大きく改善した<sup>1)</sup>。このような経緯とACR/EULAR新分類基準を参考に厚生労働省強皮症研究班が診断基準を改訂した(研究班作成診断基準)。この研究班作成診断基準では新たに小基準として爪郭部毛細血管異常が加わった。本研究では、日本人の早期あ

るいは軽症のSSc患者を対象に、研究班作成診断基準の有用性を検討するとともに、ACR/EULAR新分類基準との比較も行った。

## B. 研究方法

### 1) 対象患者

2005年から2015年の間にSScを疑われ当科を受診した患者のうち、従来の1980年ACR分類予備基準を満たさず、われわれの臨床的判断から早期あるいは軽症のSScと診断した104例と原発性レイノー病16例の併せて120例を対象とした。

### 2) 研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準による再評価

対象患者の診療録より研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準の評価項目を抽出し、研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準を用いて改めて評価を行った。

## C. 研究結果

### 1) 感度・特異度

原発性レイノー病と診断した16例は、全例研究班作成診断基準およびACR/EULAR新分類基準を満たさなかった(表1)。女性：男性の比率は12:4で平均年齢は54.1±7.6歳であった。

早期あるいは軽症のSScと診断した104例のうち、研究班作成診断基準を満たしたのは59例(57%)のみで45例(43%)は診断基準を満たさなかった(表1)。早期あるいは軽症のSScと診断し研究班作成診断基準

を満たした 59 例の女性：男性の比率は 57:2 で平均年齢は 61.6±9.4 歳であった。早期あるいは軽症の SSc と診断したものの研究班作成診断基準を満たさなかった 45 例の女性：男性の比率は 41:4 で平均年齢は 61.0±10.8 歳であった。

一方、同じ 104 例を母集団として ACR/EULAR 新分類基準の有用性を検討したところ、ACR/EULAR 新分類基準を満たしたのは 94 例 (90%) で、10 例 (10%) が診断基準を満たさなかった (表 1)。ACR/EULAR 新分類基準を満たした 94 例の女性：男性の比率は 90:4 で平均年齢は 61.3±9.8 歳であり、ACR/EULAR 新分類基準を満たさなかった 10 例の女性：男性の比率は 8:2 で平均年齢は 53.2±16.0 歳であった。なお、研究班作成診断基準を満たした 59 例は全例、ACR/EULAR 新分類基準を満たした。

#### 2) 研究班作成診断基準を満たさなかった症例の臨床症状

われわれが SSc と診断したものの研究班作成診断基準を満たさなかった 45 例について臨床症状の検討を行った (表 2)。小基準①の手指に局限する皮膚硬化を有する症例はなかった。小基準②の爪郭部血管異常は 42 例 (93%)、小基準③の手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍は 5 例 (11%)、小基準④の両側下肺野の間質性陰影は 1 例 (2%)、小基準⑤の抗 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だった症例は 42 例 (93%) であった。

## D. 考 案

研究班作成診断基準では、ACR/EULAR 新分類基準に採用された項目のうち爪郭部の毛細血管異常が小基準に加わった。これにより診断精度の向上が期待されたが、1980 年 ACR 分類予備基準を満たさずわれわれの臨床的判断から早期あるいは軽症の SSc と診断した 104 例を対象とした検討では、研究班作成診断基準との一致率は 57%と高くなかった。一方、われわれの臨床診断と ACR/EULAR 新分類基準の一致率は 90%と高率だった。このような違いが生じた理由は、手指に局限した皮膚硬化の取り扱いが異なることによる。研究班作成診断基準では、大基準である両側性の手指を超える皮膚硬化がない場合、SSc と診断するためには小基準①にある手指に局限する皮膚硬化が必須であり、小基準①に加え小基準②～⑤の 4 項目のうち少なくとも 1 項目を満たすことが必要である。一方、ACR/EULAR 新分類基準はポイント制で評価するため、手指に皮膚硬化がなくても SSc と診断できる。実際の臨床では手指に皮膚硬化を有さず、手指の腫張や爪郭部の毛細血管異常、SSc 特異的自己抗体が陽性の症例をしばしば経験する。このような症例は ACR/EULAR 新分類基準では SSc と診断され得るが研究班作成診断基準では SSc と診断されない。

1998 年に LeRoy らは limited cutaneous SSc (lcSSc) と diffuse cutaneous SSc (dcSSc) の病型分類を発表した<sup>2</sup>。この分類は臨床上有用であるが、早期の SSc 患者では lcSSc の

基準を満たさないことがある。そこで LeRoy と Medsger は lcSSc と dcSSc の病型分類を補完することを目的に病型分類としての limited SSc (lSSc) を提案した<sup>3</sup>。lSSc の診断基準では、レイノー症状を有した上で SSc に特徴的な爪上皮の毛細血管変化あるいは SSc 特異的自己抗体のどちらかあるいは両方を有することを診断の条件としており、皮膚硬化は必須ではない。lSSc が SSc の早期病態であるかについては検討の余地があるが、SSc の早期あるいは軽症例では皮膚硬化が出現する前に医療機関を受診することがあり、それらの一部は後に lcSSc あるいは dcSSc に進展することがある。ACR/EULAR 新分類基準はこのような症例の一部を SSc と診断できるが、研究班作成診断基準では SSc と診断できない。あるいは、このような症例を強皮症関連病態 (Scleroderma spectrum disorder: SSD) として 1 つのカテゴリーに分類するとの考えもある。手指の皮膚硬化がない場合に

一定の条件を満たせば早期あるいは軽症の SSc と診断するのか、あるいは SSD と分類するのが妥当であるかは検討の必要がある。

## E. 結 論

手指の皮膚硬化がなくても早期あるいは軽症の SSc と診断するには現在の研究班作成診断基準は十分でない。どのような症例を早期あるいは軽症の SSc として診断すべきかを含め、さらなる検討が必要である。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 研究班作成診断基準と 2013ACR/EULAR 新分類基準の比較

原発性レイノー病 (n = 16)				全身性強皮症 (n = 104)			
ACR/EULAR 新分類基準 を満たす	ACR/EULAR 新分類基準 を満たさない	研究班 診断基準 を満たす	研究班 診断基準 を満たさない	ACR/EULAR 新分類基準 を満たす	ACR/EULAR 新分類基準 を満たさない	研究班 診断基準 を満たす	研究班 診断基準 を満たさない
0	16	0	16	94	10	59	45

表 2. 研究班作成診断基準を満たさなかった 45 例の項目別検討

評価項目		あり	なし
大基準	両側性の手指を超える皮膚硬化	0	45 (100%)
小基準	① 手指に限局する皮膚硬化	0	45 (100%)
	② 爪郭部毛細血管異常	42 (93%)	3 (7%)
	③ 手指尖端の陥凹性癬痕、 あるいは指尖潰瘍	5 (11%)	40 (89%)
	④ 両側下肺野の間質性陰影	1 (2%)	44 (98%)
	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	42 (93%)	3 (7%)