

## 強皮症の早期分類基準の検証

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	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	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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 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	白井悠一郎	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 助教
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

レイノー現象とともに、手指腫脹、爪郭部毛細血管変化、抗核抗体、強皮症（SSc）関連自己抗体のいずれかを有する症例を集積し、そのうち、SSc の分類基準を満たす例を除外した 12 例を対象に、SSc の早期診断のための 4 つの分類基準のあてはめと、前向き観察研究を行った。経過中に 1 例が SSc に進展し、それには進展前に 3 つの分類基準が合致していた。今後も観察期間を長くしながらこれらの基準の有用性について検証していく必要がある。

### A. 研究目的

強皮症（systemic sclerosis; SSc）は皮膚および諸臓器の線維化と末梢循環障害、自己免疫異常の 3 つを特徴とする結合組織疾患である。SSc では不可逆的な組織再構築（リモデリング）が生じ、諸臓器の機能低下を来すが、一度完成した病変には治療効果の高いエビデンスを有する治療が存在しない。そのため、早期から SSc を抽出し、治療介入することで病態進展を組織できないかが検討されている。

SSc では、皮膚硬化に先立ちレイノー現象が先行することが多いことから、レイノー現象を有する集団の中から、将来 SSc に進展する可能性が指摘されている。さらに、手指腫脹、爪郭部毛細血管異常、強皮症関連自己抗体も SSc への進展を予測する臨床所見として報告され、その組み合わせで早期分類基準作成の試みがなされてきた。それには LeRoy および Medsger らの“limited SSc”の基準[LeRoy EC, et al. J Rheumatol 2001;28:1573]、Kenig

の”early SSc”基準[Koenig M, et al. Arthritis Rheum 2008;58:3902]、EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) の”very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS)基準”[Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1377]、そして我が国からは「早期診断基準」[浅野善英. 早期診断. 強皮症の基礎と臨床. pp85]が提唱されている(図)。いずれもレイノー現象の他に、手指腫脹、爪郭部毛細血管変化、抗核抗体、SSc 関連自己抗体といった共通した項目を用いているが、組み合わせは異なる。そこで本研究では、これらの基準に合致する症例を抽出し、SSc へ進展するか否かを検証することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

日本医科大学付属病院リウマチ膠原病内科外来にて2014年から2019年に受診歴のある患者のうち、レイノー現象を有し、皮膚硬化を伴わない症例のうち、①手指腫脹、②爪郭部毛細血管変化、③抗核抗体、④SSc 関連自己抗体のいずれかを有する21例を抽出し、2013年の米国リウマチ学会/欧州リウマチ会議 SSc 分類基準[van den Hoogen F, et al. Arthritis Rheum 2013;65:2737]で9点以上のSSc 確診例を除外した12例を対象とした。

### 2. 臨床評価項目

全例で研究組み入れ時に手指の診察、ダーモスコピーによる爪郭部毛細血管観察、抗核抗体およびSSc 関連自己抗体(抗topoisomerase I抗体、抗セントロメア抗体、抗

RNAポリメラーゼIII抗体、抗U1RNP抗体)の測定を実施した。爪郭部毛細血管観察所見はCutoloらの分類を用いた[Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol 2010;6:578]。抗核抗体は間接蛍光抗体法、自己抗体はEnzyme-Linked ImmunoSorbent Assay法(ELISA法)で測定した。これらの所見に基づいて、各症例が”limited SSc”基準、”early SSc”基準、”very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS)基準”、「早期診断基準」に合致するかを検討した(図)。

初回観察時から外来で前向きに観察し、2013年強皮症分類基準に分類されるSScに進展・合致した時点を転帰とした。2018年12月末まで経過を観察した。

### (倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取っている。

## C. 研究結果

### 1) 組み入れ時の臨床特徴

性別は11例(92%)が女性、組み入れ時平均年齢は51±16歳、初発レイノー症状からの罹病期間は6.4±8.2年であった。

所見の内訳は、①手指腫脹は7例(58%)、②爪郭部毛細血管変化は10例(83%)に認められ、early patternが4例、active patternが6例(50%)であった。③抗核抗体陽性は10例(83%)、④SSc 関連自己抗体は抗セントロメア抗体陽性が5例(42%)と最も多くを占め、抗U1-RNP抗体陽性は1例のみ認められた。

抗 topoisomerase I 抗体や抗 RNA polymerase III 抗体は認められなかった。4 例は抗核抗体陽性だが SSc 関連自己抗体が ELISA 法で検出されなかった。

## 2) 4 基準の比較

次に、各症例が 4 基準に合致するか否かを検証した。“limited SSc”基準は 3 例 (25%)、“early SSc”基準は 12 例 (100%)、“VEDOSS”基準は 5 例 (42%)、「早期強皮症」基準は 10 例 (83%) が満たした。

なお、“early SSc 基準”を除く 3 基準を満たさなかった 2 例は、手指腫脹と爪郭毛細血管異常はあるものの、抗核抗体や自己抗体が陰性であった。“early SSc 基準”と「早期強皮症基準」を満たさなかった 2 例では手指腫脹を認めなかった。

## 3) 長期成績

20±16 ヶ月の観察期間中、1 例が組み入れ開始から 5 ヶ月後に手指が腫脹し、2013 年強皮症分類基準のスコアが 8 点から 10 点に上昇し、SSc 分類基準を満たした。

## D. 考案

SSc は不可逆的な組織傷害が徐々に蓄積して、最終的に重篤な臓器病変に至る疾患であるため、治療のタイミングを逃さないような早期例をいかに把握するかが課題であった。今回は単施設での症例を基に、すでに報告・提唱されている 4 つの基準を検討した。この 4 つの基準については、検証が試みられているものもあるが [Koenig M, et al. Arthritis

Rheum 2008;58:3902, Valentini G, et al. Arthritis Care Res 2014;66:1520, Minier T, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:2087]、ゴールドスタンダードがないため優劣の比較はできない。ただ、本研究の中では 1 例が観察期間中に手指が腫脹し、SSc の 2013 年分類基準を満たした。これは、“limited SSc”、“early SSc”、「早期強皮症」の 3 つの基準が事前に把握できていた。今後さらに症例数を増やし、観察期間を伸ばして進展例を集積することで、基準の有用性を検証できると考えられる。

本研究の観察期間は 2 年未満だが、既報では 2-4 年程度をかけて SSc に進展する例が多く [Valentini G, et al]、本研究もさらなる観察期間が望ましいと考えられる。

なお、“limited SSc”基準を満たす症例が少なかったのは、レイノー現象を医師が直接確認することを求められているが、実臨床では診察室の段階では院内が暖かくてレイノー現象が出にくいという制約があり、このような結果になったと考えられる。

なお、今回の抽出例の多くは抗セントロメア抗体が陽性であり、抗 topoisomerase I 抗体や抗 RNA polymerase III 抗体は皆無であった。既報でも VEDOSS の約 6 割が抗セントロメア抗体になっており [Trapiella-Martinez L, et al. Autoimmune Rev 2017;16:796]、早期例と把握している集団は限局皮膚硬化型に移行する集団を拾っているだけかもしれない。その理由として、背景因子が早期例と限局皮膚硬化型が酷似していることや、このような早期例を抽出すると 1/3 はすでに 2013 年の ACR/EULAR を満たしている点が挙げられる。従って、最

も治療介入が必要なびまん皮膚硬化型に移行する集団は把握できていない可能性も考えなくてはならず、今後の課題である。

#### E. 結論

現状で提案されている基準で SSc に進展する早期例を把握できる可能性がある。

#### 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  
(予定を含む)  
なし

4つの基準のそれぞれで構成されている項目を示す。

LeRoy & Medsger “limited SSc”

レイノー（医師確認）＋爪郭変化 or SSc自己抗体（抗セントロメア、抗トポイソメラーゼI、抗RNAポリメラーゼIII、抗U3RNP、抗PM-Scl、抗フィブリリン、1:100以上の抗体価）。

レイノー（問診）＋爪郭変化＋SSc自己抗体。

Koenig “early SSc”

レイノー＋爪郭変化 or SSc自己抗体（抗セントロメア、抗トポイソメラーゼI、抗RNAポリメラーゼIII、抗Th/To）

Matucci-Cerinic EUSTAR “VEDOSS”

レイノー＋ANA陽性＋手指腫脹

に加えて爪郭変化 or SSc自己抗体（抗セントロメア、抗トポイソメラーゼI）

浅野ら 日本 「強皮症早期診断基準」

大項目 レイノー

SSc自己抗体

（抗セントロメア、抗トポイソメラーゼI、抗RNPポリメラーゼIII）

小項目 ANA陽性、手指腫脹、爪上皮出血点が2本以上の指

（CapillaroscopyでSSc変化）