

厚生労働省研究班作成全身性強皮症診断基準の 妥当性に関する検討

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	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
協力者	松下貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 講師
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

金沢大学附属病院皮膚科に通院している全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)患者87例、SSc以外の患者56例の143例を対象に2016年に改訂された厚生労働省強皮症調査研究班作成の全身性強皮症診断基準(2016診断基準)の妥当性について検討した。SSc87例中84例が2016診断基準を満たし、SSc以外の56例のうち53例は2016診断基準を満たさなかった。したがって、2016診断基準の感度は97%、特異度は95%だった。2016診断基準を満たさなかったSSc3例と2016診断基準を満たしたSSc以外の3例について2013ACR/EULAR分類基準で評価したところ、2016診断基準を満たさなかったSSc3例は2013ACR/EULAR分類基準を満たし、2016診断基準を満たしたSSc以外の3例のうち2例も2013ACR/EULAR分類基準を満たした。2016診断基準は感度、特異度とも優れており、SScの診断基準として有用と考えられたが、SScであるのに診断基準を満たさない症例、SSc以外で診断基準を満たした症例があり、診断基準や分類基準の限界であると考えられた。

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

たが、特に早期患者、軽症患者に対する感度が低いことが大きな課題であった。この点を改善するため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(2013ACR/EULAR分類基準)。この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追加され、感度は91%、特異度は92%と従来の分類基準の感度75%、特異度72%に比べ大きく改善した。一方、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、2016年に改訂された。本研究では、2016年に改訂された厚生労働省強皮症調査研究班作成の全身性強皮症診断基準(2016診断基準)の妥当性について検討した。

B. 研究方法

金沢大学附属病院皮膚科に通院している87例のSSc患者(1cSSc 51例、dcSSc 36例)、56例のSSc以外の患者のあわせて143例を対象とし、2016診断基準の妥当性を検討した。SSc以外の患者の内訳は、皮膚筋炎25例、全身性エリテマトーデス25例、混合性結合組織病3例、ベーチェット病2例、関節リウマチ1例だった。また、SScと診断されたものの2016診断基準を満たさなかった症例、およびSSc以外で2016診断基準を満たした症例について2013ACR/EULAR分類基準で評価した。

C. 研究結果

SSc 87例中84例が2016診断基準を満たし、3例が2016診断基準を満たさなかった。一方、SSc以外の56例のうち53例は2016

診断基準を満たさなかったが、3例は2016診断基準を満たした(表1)。したがって、2016診断基準の感度は97%、特異度は95%だった。SScと診断されたが2016診断基準を満たさなかった3例はいずれも手指に限局する皮膚硬化はなかったもの手指腫張があり、爪郭部毛細血管異常を有しSSc関連自己抗体が陽性だった(2例が抗セントロメア抗体、1例が抗トポイソメラーゼI抗体陽性)(表2、4)。また、1例は間質性肺炎を合併していた。これら3例は手指腫張とSSc関連自己抗体陽性、爪郭部毛細血管異常からSScと診断された。SSc以外で2016診断基準を満たした3例のうち2例は抗ARS抗体陽性の皮膚筋炎で、1例は混合性結合組織病だった。いずれの症例も手指に限局した皮膚硬化があり爪郭部毛細血管異常がみられた。1例で指尖陥凹性癬痕・潰瘍、2例で間質性肺炎を合併していた。SSc関連自己抗体はいずれも陰性だった(表3)。

次に、2016診断基準を満たさなかったSSc 3例と2016診断基準を満たしたSSc以外の3例について2013ACR/EULAR分類基準で評価した(表4)。2016診断基準を満たさなかったSSc 3例はいずれも手指腫張、爪郭部毛細血管異常、レイノー現象、SSc関連自己抗体を認め、症例2は間質性肺炎を伴っていた。スコアは10~12点でいずれも9点以上であり2013ACR/EULAR分類基準を満たした。2016診断基準を満たしたSSc以外の3例はいずれも手指腫張と爪郭部毛細血管異常がみられた。症例2は指尖潰瘍、指尖陥凹性癬痕を伴っていた。間質性肺炎とレイノー現

象は2例ずつにみられた。SSc 関連自己抗体はいずれの症例も陰性で、症例1と症例3は抗ARS抗体、症例2は抗U1RNP抗体が陽性だった。スコアが12点だった症例2と9点だった症例3は2013ACR/EULAR分類基準を満たした。

D. 考案

今回の検討では、2016診断基準の感度は97%、特異度は95%といずれも優れており、2016診断基準はSScの診断に妥当であることが確認された。一方、SScであってもSScと診断されない症例、SScでないのにSScと診断される症例が少数ながら存在した。これらの症例を詳細に検討したところ、手指腫張と手指に局限した皮膚硬化の取り扱いについて課題があることが明らかになった。SScと診断したものの2016診断基準を満たさなかった症例はいずれも手指腫張は認められたものの手指に局限した皮膚硬化は認めなかった。2016診断基準では手指に局限した皮膚硬化を認めない場合、他の小基準を満たしていたとしてもSScと診断されない。しかし、2013ACR/EULAR分類基準では手指に局限した皮膚硬化を認めなくてもレイノー現象と手指腫張、爪郭部毛細血管異常がありSSc関連自己抗体が陽性だった場合はSScに分類される。このような症例は早期あるいは軽症例であることが多く、このような症例をどのように診断するかが今後の課題である。一方、SSc以外で2016診断基準を満たした3例はいずれも手指に局限した皮膚硬化があり爪郭部毛細血管異常を認めたた

め2016診断基準を満たした。このうち2例は2013ACR/EULAR分類基準も満たしており、このような症例をどのように除外するかが課題である。SSc以外で2016診断基準を満たした3例のうち2例は抗ARS抗体が陽性であり、SSc関連自己抗体が陽性だった症例はなかった。したがって、2016診断基準に抗ARS抗体陽性を除外基準に含めることで特異度の向上につながる可能性があると考えられた。また、2013ACR/EULAR分類基準は2016診断基準を満たさない早期例あるいは軽症例を診断するのに有用であるが、2016診断基準を満たしたSSc以外の症例を除外するのに有用ではない可能性があることも示された。

E. 結論

2016診断基準は感度、特異度とも優れており、SScの診断基準として有用と考えられた。一方、SScであるのに診断基準を満たさない症例、SSc以外で診断基準を満たした症例があり、診断基準や分類基準の限界であると考えられた。特に、皮膚に局限した皮膚硬化、手指腫張、自己抗体の取り扱いについて検討する必要があると考えられた。

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. 臨床診断と診断基準の一致率

		診断基準		計
		満たす	満たさない	
臨床診断	全身性強皮症	84	3	87
	全身性強皮症以外	3	53	56
計		87	56	143

表 2. 全身性強皮症と診断されたものの診断基準を満たさなかった症例

症例	大基準	小基準				
		手指に局限する 皮膚硬化	爪郭部毛細 血管異常	指尖陥凹性 瘢痕・潰瘍	間質性肺炎	自己抗体
1	×	×	○	×	×	○
2	×	×	○	×	○	○
3	×	×	○	×	×	○

表 3. 全身性強皮症以外で診断基準を満たした症例

症例	診断	大基準	小基準				
			手指に局限する 皮膚硬化	爪郭部毛細 血管異常	指尖陥凹性 瘢痕・潰瘍	間質性 肺炎	自己抗体
1	抗 ARS 抗体症候群 (皮膚筋炎)	×	○	×	×	○	×
2	混合性結合組織病	×	○	○	○	×	×
3	抗 ARS 抗体症候群 (皮膚筋炎)	×	○	○	×	○	×

表 4. 診断基準を満たさなかった全身性強皮症と診断基準を満たした全身性強皮症以外の疾患における 2013ACR/EULAR 分類基準での評価

	スコア	診断基準を満たさなかった 全身性強皮症			診断基準を満たした 全身性強皮症以外の疾患		
		症例 1	症例 2	症例 3	症例 1 抗 ARS 抗体 症候群	症例 2 混合性 結合組織病	症例 3 抗 ARS 抗体 症候群
MCP 関節以降 の手指硬化	4	×	×	×	×	×	×
手指腫張	2	○	○	○	○	○	○
指尖潰瘍	2	×	×	×	×	○	×
指尖部 陥凹性瘢痕	3	×	×	×	×	○	×
毛細血管拡張	2	×	×	×	×	×	×
爪郭部毛細 血管異常	2	○	○	○	○	○	○
肺高血圧症	2	×	×	×	×	×	×
間質性肺炎	2	×	○	×	○	×	○
レイノー現象	3	○	○	○	×	○	○
強皮症関連 自己抗体	3	○	○	○	×	×	×
スコア		10	12	10	6	12	9
全身性強皮症の 分類基準を満たす		○	○	○	×	○	○