

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業) 分担研究年度終了報告書

2016年厚生労働省研究班作成の全身性強皮症診断基準の感度と特異度の評価

研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学膠原病リウマチ科	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	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学	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	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	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学	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	熊本大学病院皮膚科・形成再建科	講師
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科	教授
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	東京女子医科大学東医療センター内科	講師
協力者	栃本明子	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	助教
協力者	樋口智明	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	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講座	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。420名の全身性強皮症、173名の他の膠原病を対象とした。2013年ACR/EULAR基準では、感度98%、特異度94%であり、2016年の厚生労働省診断基準では、感度94%、特異度99%であった。ともに、感度、特異度ともに高いものであり、全身性強皮症の診断を行うために有用な基準であることが再確認された。2013年のACR/EULARの分類基準は、より高い感度を示したため、その基準でも

分類できなかった9症例の検討を行った。食道病変や抗核抗体が陽性であったが、特異抗体は陰性であった症例が多かった。

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。2013年に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¹⁾。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。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²⁾。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、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。

この2年間の研究班で2013年のACR/EULAR分類基準と2016年の厚生労働省の診断基準³⁾との感度の評価を行った。その結果、感度では、2013年のACR/EULAR分類基準を用いた時に、97.9%の感度を示した。一方、2016年の厚

生労働省の診断基準では、感度は、94.0%であった。この差は、限局皮膚硬化型の診断力に差が見られた結果と考えた。さらに、特異度は、ACR/EULARでは、94.2%であったが、厚生労働省の診断基準では、98.8%であり、厚生労働省基準がより特異度は高かった。

今回の研究では、ACR/EULARの分類基準で診断できなかったSScの詳細な検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

2017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診したSSc 420名、RA 100名、SLE 30名、PM 8例、DM 15例、VA 10名、SS 10名を対象疾患とした。すべての症例において、抽出の方法は、1月から受診した順番に症例登録をおこなった。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、表2に示した2013年に改定されたACR/EULARの分類基準、2016年厚生労働省の全身性強皮症診断基準のそれぞれの基準にて診断できるかどうかを検討した。

C. 研究結果

420名の全身性強皮症患者うち、190名がびまん皮膚硬化型(45%)で、230名が限局皮膚硬化型(55%)に分類された。この頻度は、一般的な日本人のSScの病型と比較し、ややびまん皮膚硬化型が多いと考える。びまん皮膚硬

化型に分類された 190 名は、2 種類の診断基準ともに 100%診断可能であった。限局皮膚硬化型の 230 名では、診断できる症例数には違いがみられた。表 3 に示すように 2013 年の ACR/EULAR 分類基準では、感度 97.9%、特異度 94.2%であった。2016 年に改定が行われた厚生労働省の診断基準では、感度 94.0%、特異度 98.8%であった。ともに高い感度、特異度を有しており、有用な基準であることがわかった。

ACR/EULAR の分類基準で分類できなかった 9 症例は、皮膚硬化が無く、レイノー現象、爪郭部毛細血管異常がある患者であった。SSc を疑う所見として抗セントロメア抗体陽性や逆流性食道炎、下部腸管病変があった。その症例の詳細を表 4 に示す。また、2016 年の診断基準にて診断に至らなかった 25 例は、手指の皮膚硬化がなかった症例であった。2016 年の厚生労働省の診断基準では、皮膚硬化がほとんどないと判断された症例は、診断することができない。

D. 考案

感度の高い分類基準は、2013 年 ACR/EULAR 分類基準であった。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、特異度の低下に關与していた。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。今回の我々の検討では、対象疾患として、15 名の皮膚筋炎を加えた。皮膚筋炎の皮膚症状として、爪郭部の毛細血管異常、毛細血管確証所見、レイノー現象、間質性肺炎の合併、浮腫様の手指、がみとめられる症例があり、2013 年の基準では、分類される症例があることがわかった。しかし、それ以外の膠原病では、偽陽性と診断される症例は少ないと推測された。

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。しかし、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、レイノー現象、抗セントロメア抗体陽性、血管障害がみとめられる症例をどのように診断できるようにするのが今後の課題と考える。

E. 結論

東京女子医科大学膠原病リウマチ内科に 2017 年の 1 年間に通院した全身性強皮症とそ

他の膠原病を用いて、2種類の診断基準に関して、再評価を行った。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。

また、皮膚硬化がなく、抗核抗体や特異抗体が陽性で、レイノー現象があり、手指の毛細血管異常を有する症例の診断をどのようにあつかっていかかが問題となった。

F. 文献

- 1) Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747
- 2) Xu D, et al. The 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for systemic sclerosis could classify systemic sclerosis patients at earlier stage: data from a Chinese EUSTAR center. *PLOS One* 11:e0166629, 2016
- 3) 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本学、佐藤伸一、尹浩信。全身性強皮症診断基準 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 平成28年度研究報告書 21-28, 2017
- 4) Melchor S, et al. Validation of the 2013

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis in patients from a capillaroscopy clinic. *Sem Arthritis Rheum* 46:350-355, 2016

- 5) Ikawa Y, et al. Classification of Japanese patients with mild/early systemic sclerosis (SSc) by the 2013 ACR/EULAR classification criteria for SSc. *Mod Rheumatol* 27:614-617, 2017

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Shima Y, Kawaguchi Y, Kuwana M. Add-on tocilizumab (TCZ) versus conventional treatment for systemic sclerosis, and cytokine analysis to identify an endotype to TCZ therapy. *Mod Rheumatol* 29:134-139, 2019
 2. Ichimura Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Higuchi T, Kataoka S, Katsumata Y, Yamanaka H: Capillary abnormalities observed by nailfold video-capillaroscopy in Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 28:1066-1068, 2018
 3. 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* 28:642-648, 2018
4. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, Takahashi H, Nagasawa K, Takei S, Horiuchi T, Ichida H, Minota S, Ueda A, Ohta A, Ishigatsubo Y: Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol* 28:858-864, 2018
5. Kawasumi H, Katsumata Y, Nishino A, Hirahara S, Kawaguchi Y, Kuwana M, Yamanaka H: Association of serum soluble CD163 with polymyositis and dermatomyositis, especially in Anti-MDA5 antibody-positive cases. *J Rheumatol* 45:947-955, 2018
6. Shimura K, Miura J, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Uchigata Y. Genetic differences between type 1 diabetes with and without other autoimmune diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 34:e3023, 2018
7. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, Kawaguchi Y, Kono H, Takasaki Y, Takei S, Nishimoto N, Fujimoto M, Asanura YF, Mimori A, Okiyama N, Kaneko S, Takahashi H, Yokosawa M, Sumida T. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 28:736-757, 2018
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1 2016 年 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 2 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3 2つの分類および診断基準での感度／特異度の評価

		2013年 ACR/EULAR	2016年 診断基準
感度	限局皮膚硬化型 SSc (230例)	221 (96.1%)	205 (89.1%)
感度	すべての SSc (420例)	411 (97.9%)	395 (94.0%)
特異度	SSc 以外の膠原病 (173例)	10 (94.2%)	2 (98.8%)

2013年 ACR/EULAR: 2013年 アメリカリウマチ学会／欧州リウマチ会議の全身性強皮症分類基準； 2016年診断基準： 2016年 厚生労働省全身性強皮症診断基準

SSc: 全身性強皮症

表4 2013年 ACR/EULAR 分類基準にて分類できない全身性強皮症

	ACR/EULAR の分類基準のカテゴリー								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
症例									基準に無い臨床症状
1		○					○	○	食道病変
2					○		○	○	食道病変
3							○	○	食道病変、偽性腸閉塞
4						○	○	○	食道病変
5					○	○	○		抗核抗体陽性
6		○					○		抗核抗体陽性
7		○	○				○		抗核抗体陽性
8					○		○		抗核抗体陽性
9		○					○	○	食道病変