

厚生労働省強皮症研究班が作成した全身性強皮症の診断基準を 満たさない症例についての検討

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	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	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	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	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学	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講座	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分類予備基準を満たさなかった104例を対象として厚生労働省強皮症研究班が作成した診断基準(研究班新診断基準)を満たすかどうか検討したところ、59例が研究班新診断基準を満たし45例が研究班新診断基準を満たさなかった。研究班新診断基準を満たさなかった症例はいずれも手指の皮膚硬化がみられなかった。研究班新診断基準を満たさなかった45例について2013年にEULAR/ACRが作成したSSc新分類基準(EULAR/ACR新分類基準)を満たすかどうか検討したところ、35例がEULAR/ACR新分類基準を満たし10例がEULAR/ACR新分類基準を満たさなかった。

研究班新診断基準を満たさなかった45例が経過で病勢が進行するかどうかについて、EULAR/ACR新分類基準を満たした35例と満たさなかった10例の2群に分類し、初診時と最終診察時における重症度と活動性について評価した。重症度は厚生労働省強皮症研究班ガイドラインの重症度スコア(研究班ガイドラインの重症度スコア)とMedsggerの重症度スコア、活動性は

European Scleroderma Study Group (EScSG) の活動性スコアと Revised EUSTAR の活動性スコアを用いた。重症度について検討したところ、EULAR/ACR 新分類基準を満たした 35 例のうち 5 例 (14%) で、研究班ガイドラインの重症度スコアおよび Medsger の重症度スコアとも最終評価時のスコアが初診時のスコアより 3 以上増悪した。一方、EULAR/ACR 新分類基準を満たさなかった 10 例のうち、初診時と最終評価時で重症度スコアが 3 以上増悪した症例はなかった。活動性についての検討では、EScSG の活動性スコア、Revised EUSTAR の活動性スコアとも EULAR/ACR 新分類基準を満たした 35 例のうち 2 例 (6%) でスコアが 1 以上増悪した。一方、EULAR/ACR 新分類基準を満たさなかった 10 例のうちスコアが 1 以上増悪した症例はなかった。今回の検討で、研究班新診断基準では手指硬化を有さない症例は SSc と診断できないこと、研究班新診断基準を満たさない症例でも EULAR/ACR 新分類基準を満たす症例では経過で重症度や活動性が増悪する症例があることが明らかになった。今後、初診時に新診断基準を満たさない早期例の中で将来的に病勢が増悪する症例を適切に見出す手法の確立が求められる。

A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc) の診断基準は、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臨床で用いられてきた(1980 年 ACR 分類予備基準)。この分類基準は簡便であるものの、早期あるいは軽症例に対する感度が低いことが臨床上の問題点として挙げられてきた。本邦では 1980 年 ACR 分類予備基準をもとに 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た。大基準の手指を超える皮膚硬化がみられない場合、小基準 1) の手指に局限する皮膚硬化に加え、小基準 2) 手指尖端の陥凹性癬痕あるいは指腹の萎縮、小基準 3) 両側下肺野の間質性陰影、小基準 4) 抗トポイソメラーゼ I 抗体または抗セントロメア抗体陽性、のいずれか 1 項目以上を満たせば SSc と診断できる。さらに、2013 年には小基準 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

備基準を満たさない早期あるいは軽症例を診断するため、2013 年に EULAR/ACR の合同委員会により新しい分類基準が作成された (EULAR/ACR 新分類基準)¹⁾。EULAR/ACR 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。EULAR/ACR 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%より大きく改善した¹⁾。その後、厚生労働省強皮症研究班が EULAR/ACR 新分類基準を参考に診断基準を改訂した (研究班新診断基準)。この研究班新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、金沢大学皮膚科を受診した早期あるいは軽症の SSc 患者を対象に研究班新診断基準の有用性を検討するとともに、EULAR/ACR 新分類基準との比較も行った²⁾。また、研究班新診断基準を満たさなかった早期あるいは軽症例について、どの診断項目を満たさなかった

のか、およびこれらの症例が重症化するかどうかについても検討した。

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例を対象とした。

2) 研究班新診断基準およびEULAR/ACR新分類基準による再評価

対象患者の診療録より研究班新診断基準およびEULAR/ACR新分類基準の評価項目を抽出し、研究班新診断基準を用いて評価を行った。研究班新診断基準を満たさなかった症例について、どの項目を満たさなかったかについて検討した。また、研究班新診断基準を満たさなかった症例についてEULAR/ACR新分類基準を用いて評価した。

3) 重症度および活動性の評価

研究班新診断基準を満たさなかった症例について、初診時と最終診察時における重症度と活動性を評価した。重症度は厚生労働省強皮症研究班ガイドラインの重症度スコア(研究班ガイドラインの重症度スコア)とMedsgerの重症度スコア³、活動性はEuropean Scleroderma Study Group (EScSG)の活動性スコア⁴とRevised EUSTARの活動性スコア⁵を用いた。

C. 研究結果

1) 研究班新診断基準およびEULAR/ACR新分類基準による再評価

早期あるいは軽症のSScと診断した104例のうち研究班新診断基準を満たしたのは59例(57%)で、45例(43%)は研究班新診断基準を満たさなかった。早期あるいは軽症のSScと診断し研究班新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62 ± 9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新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 ± 11歳であった。研究班新診断基準を満たさなかった45例についてどの評価項目を満たさなかったか検討したところ、45例全てが小基準1)手指に局限する皮膚硬化を認めなかったが、小基準2)~5)のうち少なくとも1項目は満たした。特に小基準2)の爪郭部毛細血管異常、小基準5)の自己抗体はともに42例(93%)で認めた。小基準1)手指に局限する皮膚硬化を認め、小基準2)~5)のいずれの項目も認めなかった症例はなかった。次に、研究班新診断基準を満たさなかった45例についてEULAR/ACR新分類基準を満たすかどうか検討したところ、35例(78%)がEULAR/ACR新分類基準を満たし、10例(22%)が満たさなかった。EULAR/ACR新分類基準を満たした35例の女性:男性の比率は33:2で平均年齢は61 ± 11歳であった。EULAR/ACR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 ± 8歳であっ

た。

2) 重症度および活動性の評価

研究班新診断基準を満たさなかった45例について、EULAR/ACR新分類基準を満たした35例と満たさなかった10例の2群に分類し、初診時と最終評価時で重症度と活動性を評価した。重症度についての検討では、EULAR/ACR新分類基準を満たした35例のうち、研究班ガイドラインの重症度およびMedsgerの重症度スコアはいずれも5例(14%)で最終評価時のスコアが初診時のスコアより3以上増悪した(図1)。スコアが3以上増悪した5症例は、抗セントロメア抗体が4例、抗セントリオール抗体が1例で、肺高血圧症を発症したのが1例、間質性肺炎を発症したのが1例だった。皮膚硬化は初診時以降に3例で出現し、皮膚潰瘍も3例にみられた。一方、EULAR/ACR新分類基準を満たさなかった10例のうち、初診時と最終評価時で研究班ガイドラインおよびMedsgerの重症度スコアが3以上増悪した症例はなかった。

活動性についての検討では、EScSGの活動性スコア、Revised EUSTARの活動性スコアともEULAR/ACR新分類基準を満たした35例のうち2例(6%)でスコアが1以上増悪した(図2)。一方、EULAR/ACR新分類基準を満たさなかった10例のうちスコアが1以上増悪した症例はなかった。

以上より、初診時に研究班新診断基準を満たさなかった症例でもEULAR/ACR新分類基準を満たす症例では、経過で臓器病変が

進行する症例があることが明らかになった。

D. 考案

研究班作成新診断基準では、EULAR/ACR新分類基準に含まれる項目のうち、爪郭部の毛細血管異常が小基準2)として加わった。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、研究班作成新診断基準との一致率は57%だった。一方、われわれの臨床診断とEULAR/ACR新分類基準の一致率は90%と高率だった。²⁾この違いは手指に局限した皮膚硬化の取り扱いが異なるためである。研究班作成新診断基準では、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る。今回の検討でも、研究班作成新診断基準を満たさなかった45例はいずれも手指の皮膚硬化を認めず、他の小基準2)~5)のいずれかあるいは複数の項目を満たしていた。これらの症例のうち約80%はEULAR/ACR新分類基準を満たしており、早期あるいは軽症のSScを診断するためにはEULAR/ACR新分類基準の方が有用であると考えられる。

SScの病型分類にはLeRoyらが提唱したlimited cutaneous SSc(1cSSc)とdiffuse cutaneous SSc(dcSSc)の分類が用いられる⁶⁾。しかし、早期のSSc患者では1cSScの基準を満たさないことがあるため、1cSSc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) が提案された⁷。lSSc の診断基準では、レイノー現象を有し爪上皮毛細血管異常あるいは SSc 特異的自己抗体のどちらかを有すれば SSc と診断でき、皮膚硬化は必須ではない。初診時に皮膚硬化がみられなくても、経過で lcSSc あるいは dcSSc へと進行する症例が存在する。今回の検討でも、初診時に研究班作成新診断基準を満たさなかった症例のうち、EULAR/ACR 新分類基準を満たした症例の一部は経過で重症度が増悪し、活動性の評価でも増悪した症例がみられた。これらの症例は全体からみれば少数ではあるものの、早期に診断し適切にフォローすることで、新たに出現した合併症に対し早期に治療介入することで予後の改善あるいは QOL の向上に寄与できる可能性がある。現在の研究班作成新診断基準では手指の皮膚硬化がない早期例を診断することが出来ないため、手指の皮膚硬化がない症例を診断するための診断基準の改定について検討の必要がある。

E. 結 論

初診時に手指の皮膚硬化がなく研究班作成新診断基準を満たさない症例でも経過で重症化する症例があり、手指の皮膚硬化がない早期の SSc をどのように診断すべきか、さらなる検討が必要である。

F. 文 献

1 van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic

sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.

2 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* 2017; 27: 614-7.

3 Medsger T., et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S42-6.

4 Valentini G, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-8.

5 Valentini G, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 270-6.

6 LeRoy EC, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 202-5.

7 LeRoy EC, et al. Criteria for the

classification of early systemic
sclerosis. J Rheumatol 2001; 28: 1573-
6.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

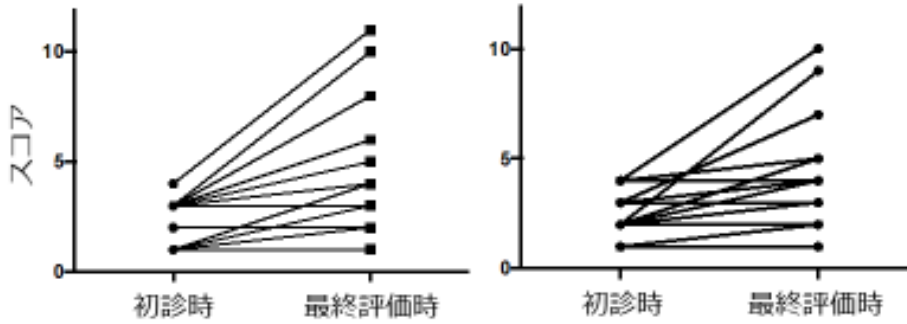
H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

2013EULAR/ACR新分類基準を満たす症例 (35例)

研究班ガイドラインの
重症度スコア

Medsggerの重症度スコア



2013EULAR/ACR新分類基準を満たさない症例 (10例)

研究班ガイドラインの
重症度スコア

Medsggerの重症度スコア

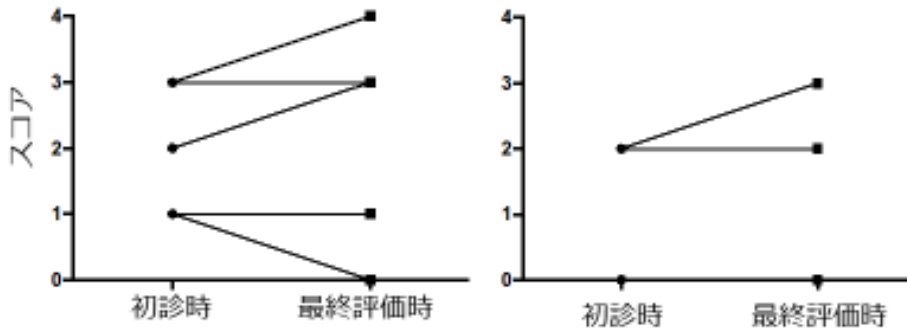


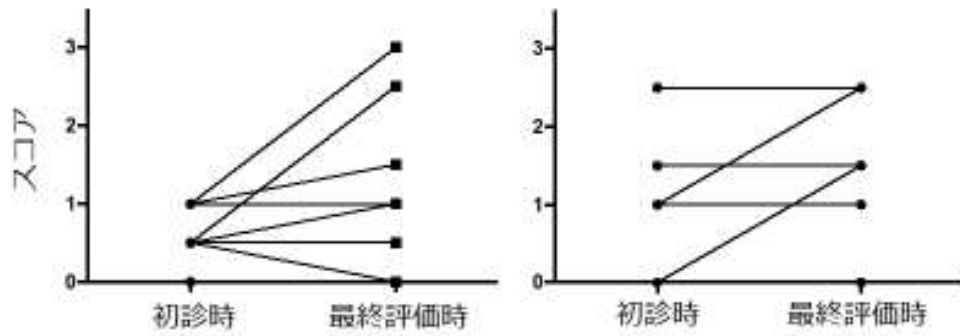
図1. 濱口ら

図 1: 初診時と最終評価時における研究班ガイドラインの重症度スコアと Medsger 重症度スコアの変化

2013EULAR/ACR新分類基準を満たす症例（35例）

EScSGの活動性スコア

Revised EUSTARの活動性スコア



2013EULAR/ACR新分類基準を満たさない症例（10例）

EScSGの活動性スコア

Revised EUSTARの活動性スコア

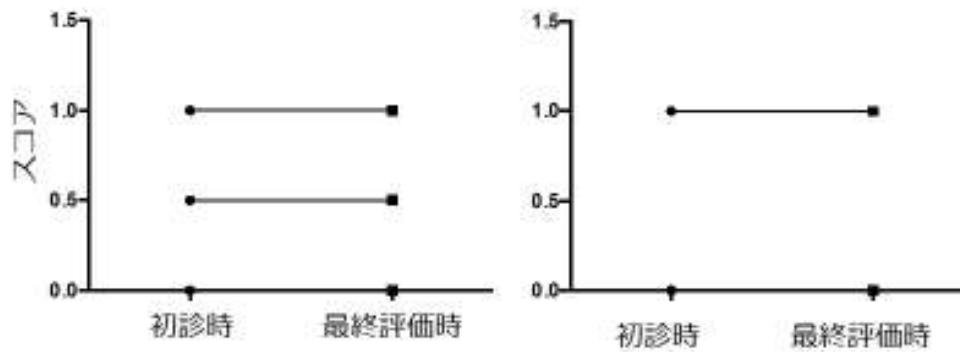


図2. 濱口ら

図2: 初診時と最終評価時における EScSG の活動性スコアと Revised EUSTAR の活動性スコアの変化