

全身性強皮症に関する臓器別重症度調査の集計

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	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	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	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	牧野雄成	熊本大学大学院生命科学研究部免疫・アレルギー・血管病態学寄附講座 特任助教
協力者	澤村創一郎	熊本大学病院褥瘡対策室 診療助手
協力者	宮村智裕	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 大学院生
協力者	石松翔子	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 大学院生
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

2017年に改訂された、全身性強皮症の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインに関して、全国アンケート調査を実施した。日本皮膚科学会の研修施設である654施設、および日本リウマチ学会教育施設である592施設を対象に、症例調査用紙とアンケート用紙を郵送した。過去5年間の症例数および重症度について実態調査を行った。

A. 研究目的

新たに改訂された、診断基準と診療ガイドラインの認知度、活用度を調査し、将来的に普及させるための方策、また改善点を明らかにすることを目的とする。さらに、実際の全身性強皮症の症例数や重症度の全国調

査は初めてとなるため、患者数のみならず、臓器別の症状の頻度や指定難病の認定基準の課題も明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

研究班にて、症例調査用紙(表1)を作成

した。次に、日本皮膚科学会の研修施設である 654 施設および日本リウマチ学会の研修施設である 592 施設へ郵送した。返送にて、症例数と重症度について集計を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は熊本大学医学部付属病院倫理委員会より承諾されている。

C. 研究結果

1. 症例数調査 (図 1)

日本皮膚科学会研修施設(皮膚科施設)では、654 施設中 221 施設(回答率 34%)から返答があり、過去 5 年間の症例数は 2322 例であった。その内、診断基準(表 2)を満たした症例数は、2016 例で、感度は 86.8%であった。一方、日本リウマチ学会研修施設(リウマチ科施設)では、592 施設中 115 施設(回答率 19%)から回答があり、過去 5 年間の症例数は 2361 症例であった。その内、診断基準を満たした症例数は 1879 症例で、感度は 79.6%であった。

2. 重症度調査 (図 2)

診断基準を満たした症例の内、重症度分類(表 3)で 2(moderate)以上と診断された臓器別の症例数は、皮膚科施設では、①皮膚硬化;787 例(39.0%)、②肺病変;368 例(18.3%)、③心臓病変;78 例(3.9%)、④腎病変 101 例(5.0%)、⑤(1)上部消化管病変;667 例(33.1%)、(2)下部消化管病変;54 例(2.68%)、⑥全身一般;50 例(2.5%)、⑦関節;118 例(5.9%)、⑧肺高血圧症;91 例(4.5%)、⑨血管病変;353 例(17.5%)であった。また、リウマチ科施設では、①皮膚硬化;967 例

(51.5%)、②肺病変;448 例(23.8%)、③心臓病変;160 例(8.5%)、④腎病変 209 例(11.1%)、⑤(1)上部消化管病変;503 例(26.8%)、(2)下部消化管病変;92 例(4.9%)、⑥全身一般;157 例(8.4%)、⑦関節;203 例(10.8%)、⑧肺高血圧症;140 例(7.5%)、⑨血管病変;396 例(21.1%)であった。

以上の結果をまとめると、皮膚科施設、リウマチ科施設ともに、皮膚硬化の頻度が最も高かった。次に、上部消化管病変、肺病変、血管病変の順に頻度が高かった。

D. 考察

過去 5 年間に全身性強皮症と診断した症例数調査では、皮膚科施設;2322 症例とリウマチ科施設;2361 症例で、ほぼ同等数であった。また、診断基準を満たした症例数は、皮膚科施設;2016 症例(87%)とリウマチ科施設;1879 症例(80%)であり、リウマチ科施設では、皮膚硬化はないが、診断基準(表 2)の小基準である、爪郭部毛細血管異常や、両側下肺野の間質陰影、特異自己抗体を認める症例が多く含まれていると推測される。次に、重症度調査は診断基準を満たす症例での、重症度分類で 2(moderate)以上と診断された症例の割合を臓器別に集計した。皮膚科施設、リウマチ科施設ともに、皮膚硬化の頻度が最も高かった。リウマチ科施設で、皮膚硬化と肺病変の割合が高く、線維化病態の重症度が高いと考えられた。リウマチ科施設でも皮膚潰瘍や壊疽などの血管病変の重症度は高く診療科による差異はみられなかった。一方で、全体に心臓病変、肺高

血圧症、下部消化管病変の頻度は低く、診断後 5 年以内であり早期例が多く含まれていた可能性が考えられた。また、全身一般や関節の頻度も低い結果だったが、認定基準に含まれていないため、診療の現場では見逃されている可能性もあり、正しく評価されていないことも推察された。

E. 結 論

全身性強皮症と診断した症例数と、重症度分類で 2 (moderate) 以上と診断された症例数の臓器別分布は皮膚科施設とリウマチ科施設では、ほぼ同様の分布であった。しかしながら、全身性強皮症の全国調査は初回であったため、回答率は低い結果であった。

重症度分類で 2 (moderate) 以上の頻度が高かった皮膚硬化、上部消化管病変、肺病変

は認定基準に含まれているが、血管病変は認定基準に含まれておらず、今後の助成の認定基準の課題と考えられた。また、同様に認定基準に含まれていない全身一般や関節についても、より正確な評価が必要と思われた。

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)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表1 症例調査用紙

●数字を記入ください。

- ・過去5年間に貴科で本症と診断した症例数 ()

そのうち、

- ・厚労省診断基準(表1)を満たした症例数 ()
- ・厚労省診断基準(表1)を満たし、重症度分類(表2)で2(moderate)以上と診断された

実際の症例数

- ① 皮膚 ()
- ② 肺 ()
- ③ 心臓 ()
- ④ 腎 ()
- ⑤ 消化管 (1)上部消化管 ()、(2)下部消化管 ()
- ⑥ 全身一般 ()
- ⑦ 関節 ()
- ⑧ 肺高血圧症 ()
- ⑨ 血管 ()

表 2 診断基準

大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

小基準

- ① 手指に局限する皮膚硬化*1
- ② 爪郭部毛細血管異常*2
- ③ 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍*3
- 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

除外基準

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。

注釈

*1 MCP 関節よりも遠位にとどまり、かつ PIP 関節よりも近位に及ぶものに限る

*2 肉眼的に爪上皮出血点が 2 本以上の指に認められる#、または capillaroscopy あるいは dermoscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる##

*3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

爪上皮出血点 (図 1) は出現・消退を繰り返すため、経過中に 2 本以上の指に認められた場合に陽性と判断する

図 2 に示すような、毛細血管の拡張 (矢頭)、消失 (点線内)、出血 (矢印) など

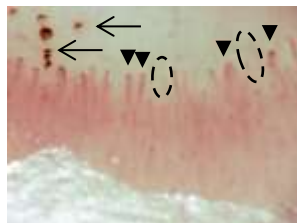
図 1. 爪上皮出血点



図 2. capillaroscopy 像
健常人



全身性強皮症



全身性強皮症

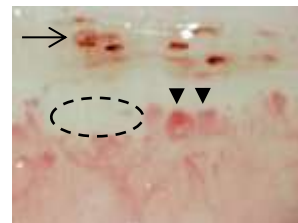


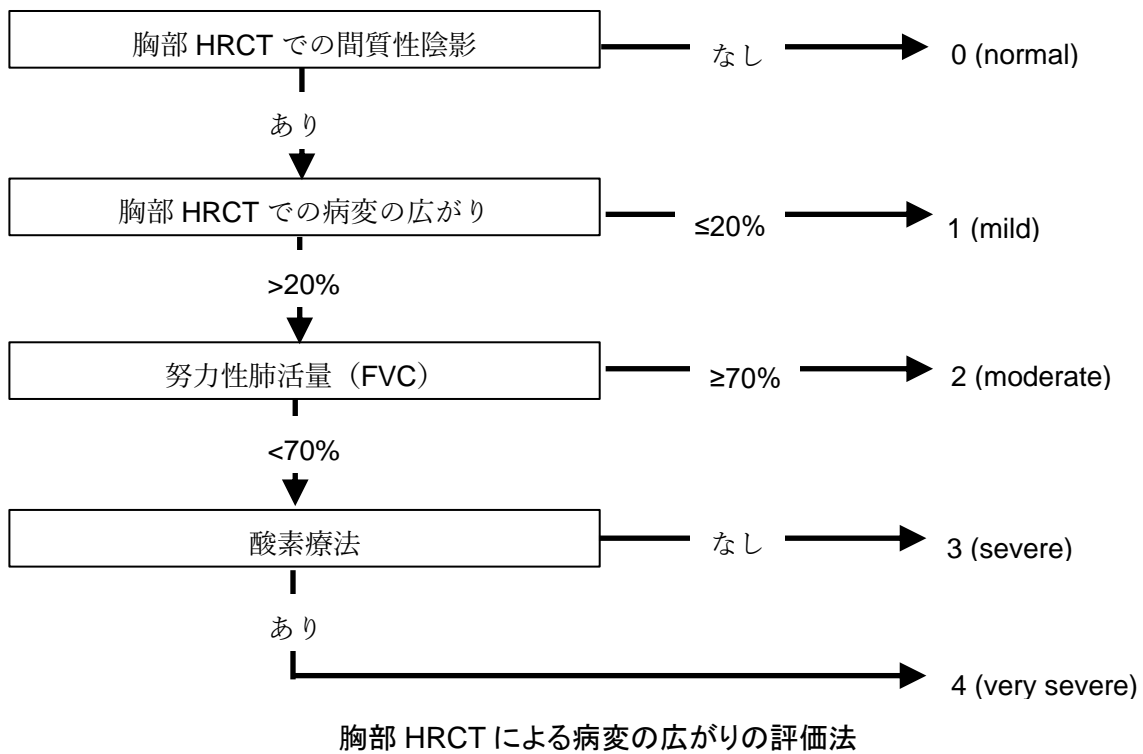
表 3 重症度分類

① 皮膚硬化

mRSS

0(normal)	0
1(mild)	1-9
2(moderate)	10-19
3(severe)	20-29
4(very severe)	>30

② 肺病変

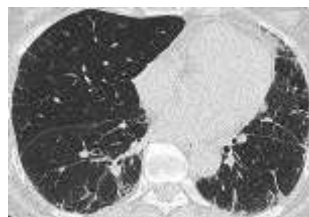


以下の 5 スライスで ILD と関連する全ての陰影（すりガラス影、網状影、蜂窩影、嚢胞影）の占めるおおよその面積比を求め（5%単位）、それらの平均を病変の広がりとする。HRCT 下の病変の広がり と努力肺活量（FVC）酸素療法の有無を組み合わせる重症度分類を行う。

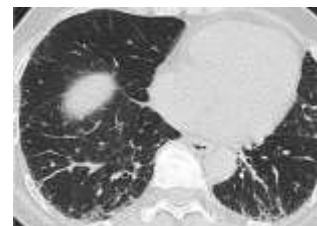
Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54



1) 大動脈弓上部



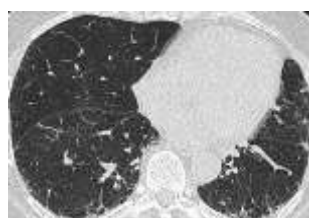
3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上



2) 気管分岐部



4) スライス 3) と 5) の中間

③ 消化管病変

(1) 上部消化管病変

0(normal)	正常
1(mild)	食道下部蠕動運動低下（自覚症状なし）
2(moderate)	胃食道逆流症（GERD）
3(severe)	逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
4(very severe)	食道狭窄による嚥下困難

(2) 下部消化管病変

0(normal)	正常
1(mild)	自覚症状を伴う腸管病変（治療を要しない）
2(moderate)	抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
3(severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
4(very severe)	中心静脈栄養療法が必要

④ 腎病変

	eGFR (mL/分/1.73 m ²) *
0(normal)	90以上
1(mild)	60から89
2(moderate)	45から59
3(severe)	30から44
4(very severe)	29以下または血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する。

男性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

⑤ 心臓病変

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率(EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NHYA I 度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NHYA II 度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NHYA III 度	カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーの適応		EF<40%
4 (very severe)	NHYA IV 度			

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比 $E/e' > 15$ を拡張障害と定義する。

⑥ 全身一般

Medsker の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めた。

0 (normal)	: normal
1 (mild)	: 発症前に比較して 5%~10% 未満の体重減少
2 (moderate)	: 発症前に比較して 10%~20% 未満の体重減少
3 (severe)	: 発症前に比較して 20%~30% 未満の体重減少
4 (very severe)	: 発症前に比較して 30% 以上の体重減少

除外項目：患者自身の意図的なダイエットを除く

検討項目：①貧血（ヘマトクリット）
②血小板数 ③血沈
④ LDH ⑤ HAQ
⑥血清 IgG 値

⑦ 関節

各関節の正常可動域:手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

ポイント	基準	手関節	肘関節	膝関節
0	95%以上	152° 以上	142.5° 以上	123.5° 以上
1	75%以上～95%未満	120° 以上152° 未満	112.5° 以上142.5° 未満	97.5° 以上123.5° 未満
2	50%以上～75%未満	80° 以上120° 未満	75° 以上112.5° 未満	65° 以上97.5° 未満
3	25%以上～50%未満	40° 以上80° 未満	37.5° 以上75° 未満	32.5° 以上65° 未満
4	25%未満	40° 未満	37.5° 未満	32.5° 未満

次に各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度

0(normal)	0
1(mild)	1-3
2(moderate)	4-7
3(severe)	8 以上

注意事項:可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

⑧ 肺高血圧症

0 (normal)	肺高血圧症(PH)なし
1 (mild)	PH あり、かつ WHO クラス I
2 (moderate)	PH あり、かつ WHO クラス II
3 (severe)	PH あり、かつ WHO クラス III
4 (very severe)	PH あり、かつ WHO クラス IV

右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4m/分を超える場合(=三尖弁圧較差が 46mmHg を超える場合)に PH と診断する。

⑨ 血管病変

0(normal)	normal
1(mild)	Raynaud's phenomenon
2(moderate)	digital pitting ulcers
3(severe)	other skin ulcerations
4(very severe)	digital gangrene

*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

*Digital pitting ulcers は、手指近位指節間関節よりも遠位の小潰瘍病変とする

症例数

過去5年間に貴科で本症と診断した症例数と
そのうち厚労省診断基準を満たした症例数

皮膚科学会 221施設 (34%)

リウマチ学会 115施設 (19%)

診断症例 2322例

診断基準を満たした症例 2016例

診断症例 2361例

診断基準を満たした症例 1879例

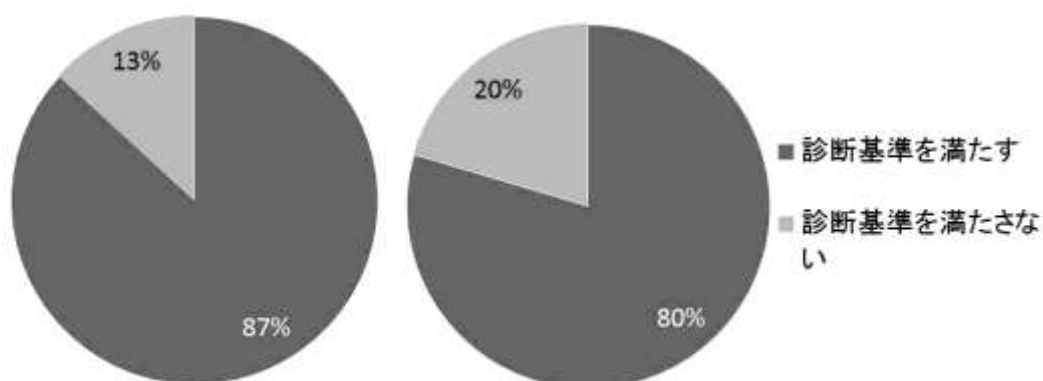


図1. 日本皮膚科学会研修施設（皮膚科施設）と日本リウマチ学会研修施設（リウマチ科施設）を対象に、過去5年間に本症と診断した症例数とそのうち厚労省診断基準を満たした症例数の調査結果

重症度

診断基準を満たした症例の中で、重症度分類で2(moderate)以上と診断された症例の割合

皮膚科学会 221施設

リウマチ学会 115施設



図2. 診断基準を満たした症例の中で、重症度分類で2(moderate)以上と診断された症例の割合を臓器別に集計した結果

分母を症例数とし、複数の臓器病変で2(moderate)以上となる症例も含まれている。