

## 全身性強皮症の診断基準の検証

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	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	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
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	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講座	教授

### 研究要旨

手指硬化もしくは手指腫脹を呈して全身性強皮症が疑われた 278 例を対象に、2016 年版全身性強皮症診断基準に合致するかを検討した。皮膚硬化が手指を越えた 97 例は大基準に合致した。皮膚硬化が手指に局限した（小項目①を満たした）159 例のうち、76%はさらに小項目⑤を満たし、小基準に合致した。残り 24%の小項目⑤陰性例でも、小項目②または④を全例が満たし、小基準に合致した。一方、手指硬化はないものの手指腫脹がある 22 例は、小項目②を満たしており、手指硬化が出現すれば SSc 診断基準を満たすことが確認された。

### A. 研究目的

全身性強皮症（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。しかし、難治性の病変も少なくなく、適切な診断の下、重症度評価や現在までのエビデンスに照らした臓器病変への専門的管理が必要

となる。

診断の拠り所となる基準については、これまで厚生省・厚生労働省調査研究班にて策定されてきた。米国リウマチ学会の分類予備基準に準じて作成された 2003 年版は、大基準 1 項目と小基準 4 項目から構成されている。2010 年版では小基準の自己抗体の項目に抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が追加されるなど小改訂はなされたが、基本的な骨格は堅持さ

れている。最も直近の2016年版の基準は、大基準1項目と小基準5項目から構成され、大基準を満たす、あるいは小基準①から⑤のうち、①手指に局限する皮膚硬化と、②～⑤のうち1項目以上満たした場合にSScと診断することになっている。一つ前の2010年版と比べると、爪郭部毛細血管異常が小基準の1項目として追加され、指腹の萎縮が指尖潰瘍に置き換わった。

一方で、皮膚硬化を有しない症例の中には、SScの早期あるいは前段階の集団が存在することが考えられてきた。特に、レイノー現象、手指腫脹、爪郭部毛細血管異常、SSc関連自己抗体がSScへの進展を予測する臨床所見として報告された。その組み合わせにより、SScに先行する早期段階を抽出する検討がなされ、最近ではEULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR)の”very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS: 超早期強皮症)”[Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1377]という概念が提唱されている。

SScが疑われる症例の中には、基準を満たす典型例から、基準は満足しないが、その早期段階として把握できるものまで存在すると考えられる。そこで、本研究では、SScが疑われる症例における、2016年版のSSc診断基準の妥当性について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8月から2019年8月に受

診歴のある患者のうち、手指硬化または手指腫脹を呈して全身性強皮症が疑われた278例を対象とした。

### 2. 2016年診断基準による評価

全例で初診時に手指を始めとする全身の皮膚硬化の診察、ダーモスコープ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、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、自己抗体のうち、抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体、抗U1RNP抗体はEnzyme-Linked Immunosorbent Assay法(ELISA法)で測定し、他のSSc関連自己抗体についてはRNA免疫沈降法を行った。これらの所見に基づいて検証を行った。

最初に手指を越える皮膚硬化、手指に局限する皮膚硬化が認められた症例は2016年の「全身性強皮症診断基準」[日本皮膚科学会雑誌2016;126:1831]に合致するかを検討した。皮膚硬化が認められなかった症例は、VEDOSS基準に合致するかを検証した。合致しない場合は、どの項目が追加されることで基準を満足するかについて検討した。

(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) 手指を越える皮膚硬化を有する症例

278 例のうち、256 例に皮膚硬化が認められ、皮膚硬化が手指を越えた症例は 97 例であった。うち、肘、膝より近位に皮膚硬化が及び、びまん皮膚硬化型に合致したのは 94 例であった。一方、手指を越えるものの肘、膝より遠位にとどまる分類不能型は 3 例であった。3 例とも発症 1 年未満で紹介され、抗トポイソメラーゼ I 抗体または抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性であった (図 1)。

### 2) 手指に限局する皮膚硬化を有する症例

皮膚硬化のある 256 例のうち、手指に限局する皮膚硬化を有する症例は 159 例であった。これらの症例が SSc と診断されるためには、診断基準小項目②から⑤のうち、少なくとも 1 項目を満たす必要がある。

まず、SSc に特異性が高く簡便に評価できる項目である小項目⑤の自己抗体に関しては、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性が 17 例、抗セントロメア抗体陽性が 10 例、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性が 3 例おり、この 3 抗体のいずれかの陽性は 159 例中 121 例 (76%) に見られ、この時点で診断基準を満たした (図 1)。

残り 38 例では、小基準には含まれていない SSc 関連自己抗体として、抗 U1RNP 抗体陽性が 9 例、抗 U3RNP 抗体陽性が 1 例、抗 Th/To 抗体陽性が 2 例おり、抗核抗体陽性のみが 23 例、抗核抗体陰性が 3 例見られた。さて、この 38 例のうち、小項目②のレイノー現象は 27

例 (71%) に当院通院中に見られ、爪郭部毛細血管については 34 例で観察がなされ、異常所見は 32 例 (94%) で認められた。小項目③の手指尖端の陥凹性癒痕は 4 例、手指潰瘍は 3 例、小項目④の両側下肺野の間質性陰影は 27 例 (71%) で見られた。すなわち、小項目⑤を満たさない場合に頻度が高かったのは小項目②と小項目④であり、小項目③の頻度は低かった。よって、小項目⑤の 3 抗体が陽性でない場合でも、小項目②または④を満足すれば、全例が 2016 年版 SSc 基準を満たすことができた (図 1)。

### 3) 皮膚硬化はないが、手指腫脹を有する症例

皮膚硬化はないが、手指腫脹を有する症例は 22 例認められ、全例でレイノー現象が認められた。このうち抗核抗体陽性は 19 例、陰性は 3 例であった。抗核抗体陽性例は全例が爪郭部毛細血管異常を有し、うち 16 例が抗セントロメア抗体陽性、3 例は SSc 関連自己抗体陰性であった。一方、抗核抗体陰性 3 例も全例が爪郭部毛細血管異常を有していた。レイノー現象 + 手指腫脹 + 抗核抗体陽性 (VEDOSS 基準における、VEDOSS を疑う Red flag (第 1 段階)) でかつ爪郭部毛細血管異常 (第 2 段階) を満たす 19 例は VEDOSS として把握できる症例であった。一方で、抗核抗体陰性の 3 例は VEDOSS としては基準を満たさなかった (図 2)。

## 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可能性が

ある疾患であるため、治療機会を逸しないよう、適切に診断を行う必要がある。今回は2016年版のSSc診断基準について検証を行った。皮膚硬化が手指を越える場合は問題がないが、皮膚硬化が手指に局限する場合、他の小基準も最低1項目は満たす必要がある。小基準⑤のSSc関連自己抗体は簡便で特異性が高いが、基準となっている3つの自己抗体陽性は、159例中121例(76%)程度と、カバーしえない症例も存在する。

その中で②の爪郭部毛細血管異常はSScに特異性が高いとされているだけでなく、手指に局限した例の中で観察した34例のうち32例(94%)と高率に陽性になることから、2016年版から組み込まれた項目として感度を上げるのに有用だったと推察される。実際、2010年版の診断基準は、小項目①手指硬化に加えて、小項目②陥凹性癬痕や指腹の萎縮、小項目③両側性肺基底部の線維症、小項目④3種類の自己抗体のいずれか、から1項目を満たす必要があるが、②～④がいずれも陰性になって基準を満たさないのは10例に上る。従って、レイノー現象あるいは爪郭部毛細血管異常がこの10例の拾い上げに寄与したものと考えられる。

次に、皮膚硬化がないもの手指腫脹がある22例については、SSc診断基準は満たさないものの全例が小項目②を満たしており、あと小項目①(手指硬化)を満たすことができればSSc診断基準を満足することがわかった。

一方、この22例中19例はSScの前段階であるVEDOSS基準は満たした。ただし、今回のVEDOSS基準満足例の多くは抗セントロメア抗体が陽性であり、抗トポイソメラーゼI抗体や抗RNAポリメラーゼ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]、早期例と把握したつもりでも、局限皮膚硬化型に移行する集団を拾っているだけで、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の早期例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

2016年版SSc診断基準は2010年版基準と比べて手指に局限した皮膚硬化症例の拾い上げを増やし、有用と考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

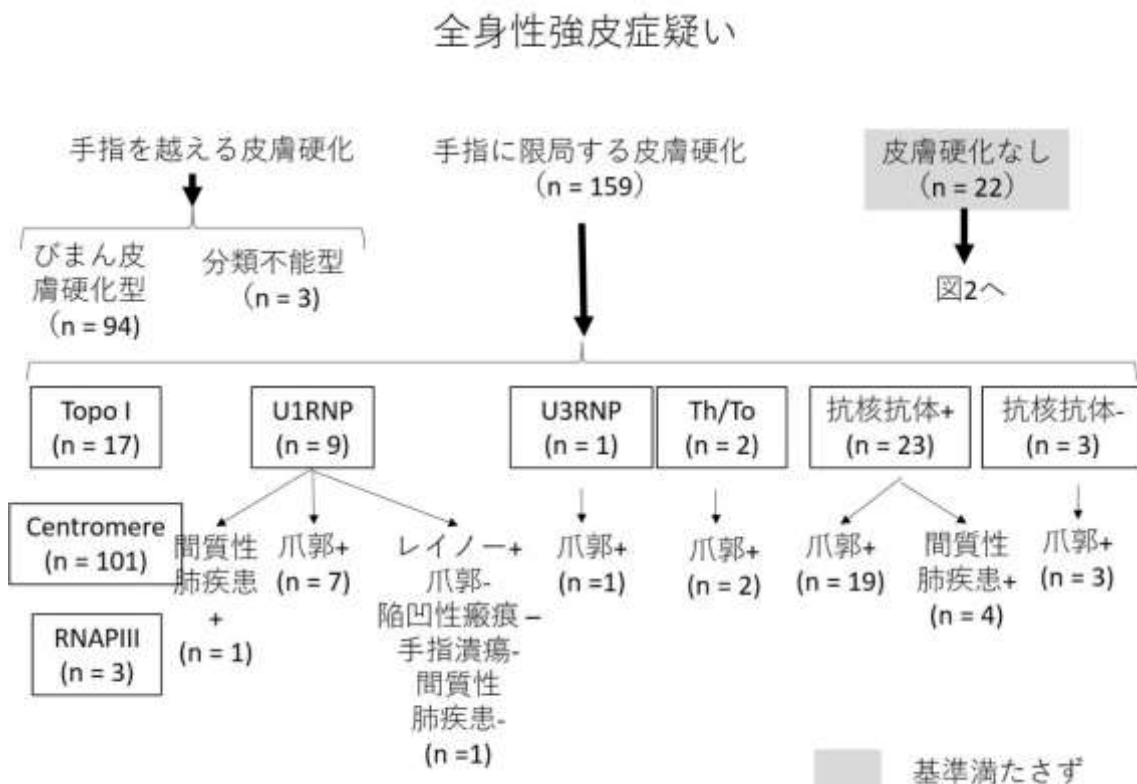
## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

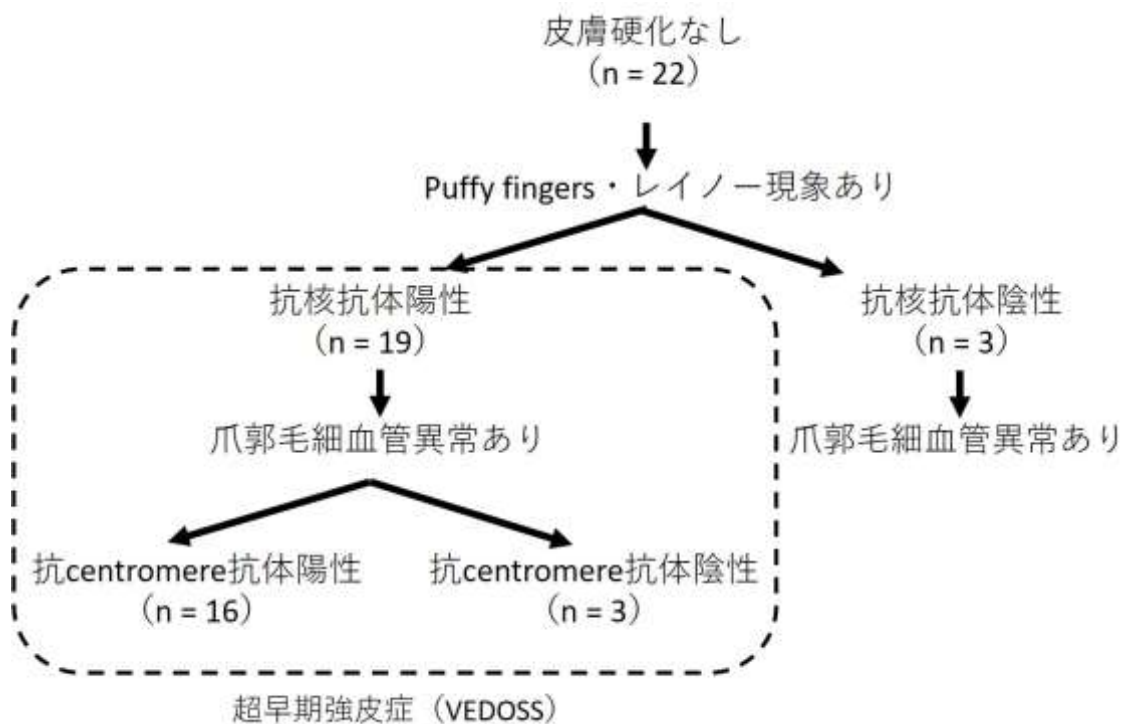


図1 全身性強皮症疑い例の2016年版診断基準の診断フローチャート



全集団を皮膚硬化が手指を越える例、局限する例、認めない例の3群に層別化した。皮膚硬化が手指を越える例はさらにびまん皮膚硬化型と分類不能型の2群、局限する例は自己抗体の種類で細分化した後にそれぞれで小項目のあてはめを行った。

図2 皮膚硬化のない例の超早期強皮症（VEDOSS）基準の診断フローチャート



手指腫脹、レイノー現象、抗核抗体陽性の3項目を満たすVEDOSSのRed flag集団がさらに爪郭部毛細血管異常を満たした集団がVEDOSSとなる。