

## 厚生労働省研究班が作成した全身性強皮症診断基準の

### 有用性および重症度スコアに関する検討

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	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科 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	大阪大学医学系研究科皮膚科学 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	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
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(1980年ACR分類予備基準)を満たさなかった120例(うち原発性レイノー病16例、早期あるいは軽症のSSc104例)、SSc以外の膠原病患者56例を対象とし、厚生労働省強皮症研究班が作成した診断基準(研究班作成新診断基準)の有用性について検討した。臨床的判断から早期あるいは軽症のSScと診断した104例のうち研究班作成新診断基準を満たしたのは59例(57%)で、45例(43%)は研究班作成新診断基準を満たさなかった。研究班作成新診断基準を満たさなかった45例全例が手指の皮膚硬化を有していなかった。同じ母集団を対象に2013年にEULAR/ACRが作成したSSc新分類基準(2013EULAR/ACR新分類基準)でも同様の検討を行ったところ、104例中91例(90%)が2013EULAR/ACR新分類基準を満たした。原発性レイノー病の16例は全例が研究班作成新診断基準と2013EULAR/ACR新分類基準のどちらも満たさなかった。SSc以外の56例を対象とした検討では、53例(95%)が研究班作成新診断基準を満たさず、3例(5%)のみが研究班作成新診断基準を満たした。これらの3例を2013ACR/EULAR分類基準で評価したところ、2例が2013EULAR/ACR分類基準を満たした。

次に、研究班作成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、経過で重症度と活動性を検討したところ、

EULAR/ACR 新分類基準を満たした 35 例中 5 例 (14%) で初診時と比較し最終評価時における重症度スコアが 3 以上増悪していた。また、2 例 (6%) で活動性スコアが 1 以上増悪した。EULAR/ACR 新分類基準を満たさなかった 10 例のうち、重症度スコアが 3 以上、活動性スコアが 1 以上増悪した症例はなかった。

研究班作成新診断基準は SSc の診断基準として有用と考えられるが、早期あるいは軽症の SSc で研究班作成新診断基準を満たさない症例の一部は経過で重症化することがある。研究班作成新診断基準は手指の皮膚硬化がないと SSc と診断できない点が課題であり、現状の診断基準や分類基準の限界であると考えられた。今後、早期あるいは軽症の SSc を診断するための診断基準の確立が課題である。

## 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 (1980 年 ACR 分類予備基準)。SSc は初診時に皮膚硬化を有している症例が多いが、皮膚硬化を有さない早期あるいは軽症例も含まれる。このような症例は初診時に従来の 1980 年 ACR 分類予備基準を満たさないが、経過で皮膚硬化が進行する、あるいは間質性肺炎や肺高血圧症など予後に関連する合併症を生じることがある。したがって、将来的に進行する可能性がある早期あるいは軽症例を拾い上げるための診断基準の確立が求められてきた。1980 年 ACR 分類予備基準は簡便であるが、早期あるいは軽症例に対する感度が低いことが知られている。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 項目以上満たせば SSc と診断でき、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 (2013EULAR/ACR 新分類基準)<sup>1)</sup>。2013EULAR/ACR 新分類基準で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。その後、厚生労働省強皮症研究班が 2013EULAR/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、金沢大学皮膚科で臨床的に SSc と診断した早期あるいは軽症の SSc 患者を対象に、研究班新診断基準と 2013EULAR/ACR 新分類基準の有用性について検討した。また、これらの早期あるいは軽症の SSc 患者が経過で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、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、原発性レイノー病 16 例、SSc 以外の膠原病患

者 56 例の併せて 176 例を対象とした。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。

### 2) 研究班作成診断基準および 2013EULAR/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作成新診断基準および 2013EULAR/ACR 新分類基準の評価項目を抽出し、研究班作成新診断基準および 2013EULAR/ACR 新分類基準を用いて改めて評価を行った。

### 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<sup>2</sup>、活動性は European Scleroderma Study Group (EScSG) の活動性スコア<sup>3</sup>と Revised EUSTAR の活動性スコア<sup>4</sup>を用いた。

## C. 研究結果

### 1) 研究班作成診断基準および ACR/EULAR 新分類基準による再評価

原発性レイノー病と診断した 16 例は、研究班作成新診断基準および 2013EULAR/ACR 新分類基準のいずれも満たさなかった（表 1）。早期あるいは軽症の SSc と診断した 104 例のうち、研究班作成新診断基準を満たしたのは 59 例（57%）で 45 例（43%）は診断基準を満たさなかったが、2013EULAR/ACR 新分類基準では 94 例（90%）が 2013EULAR/ACR 新分類基準を満た

し、10 例（10%）が満たさなかった（表 1）。研究班作成診断基準を満たした 59 例は全例、2013EULAR/ACR 新分類基準を満たした。研究班新診断基準を満たさなかった 45 例は 35 例が 2013EULAR/ACR 新分類基準を満たし、10 例が 2013EULAR/ACR 新分類基準を満たさなかった。われわれが SSc と診断したものの研究班作成新診断基準を満たさなかった 45 例について臨床症状を検討した（表 2）。小基準 1) の手指に限局する皮膚硬化を有する症例はなかった。小基準 2) の爪郭部血管異常は 42 例（93%）、小基準 3) の手指尖端の陥凹性癬痕あるいは指尖潰瘍は 5 例（11%）、小基準 4) の両側下肺野の間質性陰影は 1 例（2%）、小基準 5) の抗 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だった症例は 42 例（93%）であった。

SSc 以外の 56 例のうち 53 例は研究班作成新診断基準を満たさなかったが、3 例は研究班作成新診断基準を満たした。研究班作成新診断基準を満たした SSc 以外の 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（表 3）。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。2013ACR/EULAR 分類基準では症例 2 がスコア 12 点、症例 3 がスコア 9 点で 2013ACR/EULAR 分類基準を満たした。

### 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、2013ACR/EULAR 新分類基準を満たした 35 例と満たさなかった 10 例の 2 群に分類して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、2013ACR/EULAR 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 3 例で初診時以降に出現し、皮膚潰瘍も 3 例にみられた。一方、2013ACR/EULAR 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の重症度および 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 2013ACR/EULAR 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、2013ACR/EULAR 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 2013ACR/EULAR 新分類基準を満たす症例では、経過で重症度と活動性が増悪する症例があることが明らかになった。

## D. 考 案

SSc 患者は初診時にすでにびまん性の皮膚硬化や活動性の間質性肺炎を有している症例がある一方で、初診時は皮膚硬化が明らかではない症例も多い。実際の臨床では手指に皮

膚硬化を有さず、手指の腫張や爪郭部の毛細血管異常、SSc 特異的自己抗体が陽性の症例をしばしば経験する。このような症例は 2013EULAR/ACR 新分類基準では SSc と診断され得るが研究班作成新診断基準では SSc と診断されない。これらの患者は早期あるいは軽症と考えられるが、特に早期の場合は経過で重症の臓器病変を発症することがあり、早期の段階で SSc と診断することは臨床的に重要である。SSc の代表的な症状は手指末梢からはじまる皮膚硬化であるため、従来の 1980 年 ACR 分類予備基準型あるいは本邦の SSc 診断基準では手指の皮膚硬化は診断に必須の項目として扱われてきた。しかし、手指の皮膚硬化を認めない早期あるいは軽症の SSc を適切に診断することの重要性が認識され、2013EULAR/ACR 新分類基準が作成された。2013EULAR/ACR 新分類基準はポイント制で診断するシステムを採用しており、手指の皮膚硬化は必須ではなく、爪郭部の毛細血管異常などが項目に加わった。2013EULAR/ACR 新分類基準を参考に爪郭部の毛細血管異常を小基準に加えた本邦の研究班作成新診断基準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、手指の皮膚硬化が診断に必須である研究班作成新診断基準との一致率は 57%と高くなかった。一方、われわれの臨床診断と 2013EULAR/ACR 新分類基準の一致率は 90%と高率だった。今回の検討でも、研究班作成新診断基準で SSc と診断されなかった 45 例はすべて手指の皮膚硬化を有していなかった。このような症例は 2013EULAR/ACR 新分類基準では SSc と診断され得るが研究班作成診断基準では SSc と診断

されない。

今回の検討で、SSc ではないのに 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、手指腫張と手指に限局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 以外で研究班作成新診断基準を満たした 3 例はいずれも手指に限局した皮膚硬化があり爪郭部毛細血管異常を認めたため研究班作成新診断基準を満たした。このうち 2 例は 2013EULAR/ACR 新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 以外で研究班作成新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。2013EULAR/ACR 新分類基準は研究班作成新診断基準を満たさない早期あるいは軽症例を診断するのに有用であるが、その一方で研究班作成新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、診断基準や分類基準の限界であると考えられた。

LeRoy らは limited cutaneous SSc (lcSSc) と diffuse cutaneous SSc (dcSSc) の病型分類を提案した<sup>5</sup>。この分類は臨床上有用であるが、早期あるいは軽症の SSc 患者では lcSSc の基準を満たさないことがある。lcSSc 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<sup>6</sup>。lSSc の診断基準では、レイノー現象を有し SSc に特徴的な爪上皮の毛細血管異常あるいは SSc 特異的自己抗体を有することを診断の条件としており、皮膚硬化は必須ではない。lSSc が SSc の早期病態であるかについては検討の余地があるが、SSc の早期あるいは軽症例では皮膚硬化が出現する前に医療機関

を受診することがあり、それらの一部は後に lcSSc あるいは dcSSc に進展することがある。2013EULAR/ACR 新分類基準はこのような症例の一部を SSc と診断できるが、研究班作成新診断基準では SSc と診断できない。今回の検討でも、研究班作成新診断基準で SSc の診断基準を満たさないものの 2013EULAR/ACR 新分類基準を満たした症例のうち、少数ながら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 の向上が期待できる。現在の研究班作成新診断基準では手指の皮膚硬化が SSc の診断に必須であり、今後、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

研究班作成新診断基準は早期あるいは軽症の SSc を診断するには十分ではない可能性がある。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、皮膚に限局した皮膚硬化の取り扱いについて検討する必要があると考えられた。

## 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 Medsger TA, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*

2003; 21: S42-6.

- 3 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.
- 4 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.
- 5 LeRoy EC, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets, and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988; 15: 202-5.
- 6 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

Ikawa Y, Hamaguchi Y, Mugii N, Matsushita T, Kakehara K. 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.

### 2. 学会発表

竹原和彦, 伊川友香, 濱口儒人. 全身性強皮症早期診断における EULAR/ACR 新分類基準の有用性について. 第 460 回大阪地方会, 和歌山, 2017

## H. 知的所有権の出願・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. 研究班作成新診断基準と 2013EULAR/ACR 新分類基準の比較

	研究班 新診断基準 を満たす	研究班 新診断基準 を満たさない	2013EULAR/ACR 新分類基準 を満たす	2013EULAR/ACR 新分類基準 を満たさない
原発性レイノー病	16 例			
	0	16	0	16
全身性強皮症	104 例			
	59	45	94	10

表 2. 研究班作成新診断基準を満たさなかった 45 例の項目別検討

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		42 (93%)	3 (7%)
	評価項目	あり	なし
大基準	両側性の手指を超える皮膚硬化	0	45 (100%)
小基準	① 手指に局限する皮膚硬化	0	45 (100%)
	② 爪郭部毛細血管異常	42 (93%)	3 (7%)
	③ 手指尖端の陥凹性瘢痕、 あるいは指尖潰瘍	5 (11%)	40 (89%)
	④ 両側下肺野の間質性陰影	1 (2%)	44 (98%)
	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	42 (93%)	3 (7%)

表 3. 研究班作成新診断基準と 2013EULAR/ACR 新分類基準で全身性強皮症と診断された  
全身性強皮症以外の症例

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 癍痕・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)	×	○	○	×	○	×