

全身性強皮症・新診断基準および消化管病変の重症度分類の 妥当性に関する評価

| | | |
|-------|------|---------------------------------|
| 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 | 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 | 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 |
| 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

平成 26～28 年度の厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインに関する研究」において作成した全身性強皮症の診断基準に関して、当教室でアクセス可能な症例で妥当性を検討した結果、概ね新診断基準は妥当であった。特に、小基準②の追加が診断に有用であると考えられた。今後、さらなる改定に向けて、診断基準として高い特異度を維持しつつ、早期から出現する Raynaud 現象を疾患の発症ととらえて、皮膚硬化が出現する前の早期症例も診断できるような変更も考慮すべきと考えられた。

また、同ガイドラインにて策定した全身性強皮症の消化管病変における重症度分類に関しても、当教室でアクセス可能な症例での妥当性を検討した結果、安定して外来通院している患者群であることを考慮すると概ね妥当であった。

重症度分類に関しては、その平等性を目的として統一した基準を設ける動きもあるが、消化管病変のように内臓病変における重症度において、無理矢理に運動器疾患の重症度分類に当てはめることは、的確な重症度を反映できず、現状では本重症度分類が最も妥当な分類であると考えられる。

A. 研究目的

平成 26～28 年度の厚生労働省科学研究費

補助金（難治性疾患政策研究事業）「強皮症・

皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診

療ガイドラインに関する研究」において、全身性強皮症の新診断基準を研究班にて作成した。その内容は、ほぼ以前の診断基準を踏襲し、小基準に「②爪郭部毛細血管異常」が追加された点である。そこで、今回、アクセス可能な患者情報を基に、新診断基準の妥当性の検討を行った。

また、同ガイドラインにおいて、全身性強皮症の重症度分類も作成した。その重症度分類は指定難病である全身性強皮症の重症度分類に使用されており、その妥当性に関して検討する必要がある。そこで、今回、アクセス可能な患者情報を基に、全身性強皮症の重症度分類の妥当性の検討も行った。

B. 研究方法

1) 全身性強皮症の新診断基準の妥当性の検討

筑波大学附属病院の膠原病リウマチアレルギー科、および筑波大学附属病院・茨城県地域臨床教育センターの膠原病リウマチ科に通院中で、患者情報へのアクセスが可能で、且つカルテ上で全身性強皮症の診断が確定していることが確認できた患者 40 症例を対象とした。データはカルテの全身性強皮症の医療費助成制度で記載された臨床調査個人票の情報を中心に収集した。

2) 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おける消化器病変の重症度分類の妥当性の検討

筑波大学附属病院（茨城県つくば市）の膠原病リウマチアレルギー科、および筑波大学附属病院・茨城県地域臨床教育センター（茨

城県笠間市）の膠原病リウマチ科に通院中で、患者情報へのアクセスが可能で、且つカルテ上で全身性強皮症の診断が確定していることが確認できた患者 44 症例を対象とした。データはカルテの全身性強皮症の医療費助成制度で記載された臨床調査個人票の情報を中心に収集した。

（倫理面への配慮）

本研究では患者氏名、ID 番号は当然ながら、年齢の情報も紐付けせず、完全匿名化した情報での検討を行った。

C. 研究結果

1) 全身性強皮症の新診断基準の妥当性の検討

（1）全体での診断基準を満たす割合

表 1 に示す通り、びまん皮膚硬化型は 25 症例で、限局皮膚硬化型は 15 症例であった。各診断基準を満たす割合に関しては、びまん皮膚硬化型の 25 症例が大基準の「両側性の手指を越える皮膚硬化」を満たしており、小基準は「①手指に限局する皮膚硬化」が 15 症例（37.5%）、「②爪郭部毛細血管異常」が 32 症例（80%）、「③手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍」が 12 症例（30%）、「④両側下肺野の間質性陰影」が 22 症例（55%）、「⑤抗 Sc1-70（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」が 30 症例（75%）であった。小項目⑤の自己抗体の内訳は抗 Sc1-70（トポイソメラーゼ I）抗体が 16 症例（40%；びまん皮膚硬化型の中では 64%）、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は 2 症例（5%；びまん皮膚硬化

型の中では8%)、抗セントロメア抗体は14症例(35%;びまん皮膚硬化型の中では93%)であった。

(2) 限局皮膚硬化型での診断基準・小基準を満たす割合

表2の通りの結果であり、限局皮膚硬化型の診断は確定しているが、皮膚硬化の記載の不明確なものもあり、大基準を満たしている可能性もあるが、少なくとも小基準①を満たしていなければ診断確定ができないことから、最低でも小基準①を満たしていると判断したものは「(●)」と表記した。表からは、特に今回新たに追加となった「②爪郭部毛細血管異常」の基準を満たす割合が100%となっているのが注目される。

2) 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おける消化器病変の重症度分類の妥当性の検討

(1) 対象群の内訳

表3に示す通り、今回の研究対象患者合計44名の内訳は、男性8名と女性36名、びまん皮膚硬化型(dc-SSc)は28症例で、限局皮膚硬化型(1c-SSc)は16症例であった。

(2) 上部消化管病変

全体では正常が14名(31%)であり、mildの「食道下部蠕動運動低下(自覚症状なし)」が10名(23%)、moderateの「胃食道逆流症」が20名(46%)で、消化管病変の中で最も多かった。(表3、図1)

dc-SScと1c-SScとを分けた場合には、それぞれ正常が8名(29%)と6名(37%)であり、mildの「食道下部蠕動運動低下(自覚症状なし)」が6名(21%)と4名(25%)、moderate

の「胃食道逆流症」が14名(50%)と6名(38%)であった。(括弧内の割合はそれぞれdc-SScと1c-SScの中での割を示す。)(表3、図2)

2) 下部消化管病変

全体では正常が33名(75%)であり、mildの「自覚症状を伴う腸管病変(治療を要しない)」が9名(20%)、moderateの「抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変」が2名(5%)であった。(表3、図3)

dc-SScと1c-SScとを分けた場合には、それぞれ正常が19名(68%)と14名(87%)であり、mildの「自覚症状を伴う腸管病変(治療を要しない)」が7名(25%)と2名(13%)、moderateの「抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変」が2名(7%)と0名であった。(括弧内の割合はそれぞれdc-SScと1c-SScの中での割を示す。)(表3、図4)

D. 考案

1) 全身性強皮症の新診断基準の妥当性の検討

当教室でアクセス可能な40症例程度での妥当性の評価には限界があるが、新診断基準に関しては自身の症例を含む今回の全症例に関しては、他疾患を疑われるものは見当たらず、診断として、感度に関しては評価が難しいが、特異度に関しては妥当であると思われる。

特に今回の新診断基準で追加となった小基準「②爪郭部毛細血管異常」に関しては、全体でも80%で基準を満たしており、限局皮膚硬化型においては100%で基準を満たしていた

ことは特筆すべきと思われる。また、表2の症例9においては、皮膚硬化が小基準①だけだとしたら診断はできず、今回の小基準②の追加により診断可能となった症例と考えられる。これらの点から小基準②の追加の意義は大きいと考えられる。

さらに表2の限局皮膚硬化型の15症例では、「④両側下肺野の間質性陰影」の割合が30%程度であることは限局皮膚硬化型の特徴からしてある程度理解できるが、「③手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍」が30%未満であることは、理解し難いが、指尖部の所見にあまり注目していないのか、単なる不記載なのかは不明であるが、正しい診断をする上では指尖部の所見に関しても丁寧に診る必要があるという認識を持つ必要があると考える。

また、以前の診断基準から引き続いて、皮膚硬化が認められない患者は診断できないが、表2では皮膚所見の記載が不明確な8症例が含まれる。仮に、皮膚硬化が明確でない場合には診断はできないことになる。「2013 criteria for the classification of SSc: ACR/EULAR」(van den Hoogen et al. Ann Rheum Dis. 2013)は分類基準であり診断基準ではないが、感度91%、特異度92%と非常に良い基準であり、皮膚硬化が無くても分類できる点も注目される。これに準じて、今後の診断基準として、皮膚硬化が明らかでない(皮膚硬化出現前)の全身性強皮症患者を診断可能とする基準も検討してもいいのではないかと考える。現在の診断基準をベースとして考えるのであれば、「大基準も満たさず、小基準

①も認めない場合には、小基準②-⑤のを3項目以上満たす場合」や、「レイノー現象などの小基準を増やし、「皮膚硬化が無くても一定項目数以上満たす場合」なども検討してもいいかもしれない。様々な疾患が、早期診断・早期治療を目指す中、全身性強皮症も、皮膚硬化が始まってから診断して治療を検討するのでは無く、より早い段階で診断し、治療を開始することを検討しても良いのではないかと考える。ただし、作成するものは診断基準であることから、多少の感度上昇を目指すよりは、特異度を重視したものとすべきであることに注意しなければならない。

今回はたかだか40症例の検討に過ぎず、本研究での結果/考察は限られた範囲での評価に過ぎない。より正しい評価をする為には、2017年に医療費助成制度で記載された全国の数頁にもわたる臨床調査個人票を集めたビッグデータでの検討が必要であり、これにより、より正確な新診断基準の感度、特異度の評価と、妥当性の評価が行われるべきと考える。ただし、このデータも、重症区分に入らず、医療費も高額とならない場合には申請を断念している患者や、皮膚硬化が不明確などの理由から早期症例がデータから除外されている可能性があることに注意する必要がある。

2) 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おける消化器病変の重症度分類の妥当性の検討

今回対象となって患者群では、外来に定期通院している患者であり、入退院を繰り返すような重症患者はいなかった。そのため、全ての患者で上部、下部ともに重症度分類では

moderate までで、severe 以上の患者がいなかった。限られた集団での解析となった。

また、大学病院という特殊性もあり、1c-SSc の通院患者数は一般的な割合と比較して少なく、dc-SSc が多い集団での解析にもなった。dc-SSc と 1c-SSc では、重症度が mild までは特に差は認められなかったが、moderate 以上になると、比較的重症の内臓病変の合併が多いとされる dc-SSc で、やはり増える傾向であった。

今回、患者情報を収集する際に感じたことであるが、消化管病変に関する評価・記載が明確でない診療録が多く、全身性強皮症患者における消化管病変をきちんと評価して治療を検討するという認識が十分ではないように思われた。消化管病変は全身性強皮症における重大な内臓病変の一つであり、特に今回の消化管病変の研究結果で最も症状が多かった胃食道逆流症は、放置すれば発癌の問題も生じることから、厚生労働科学研究補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）策定された「全身性強皮症・消化管病変の重症度分類」を広く普及し、理解されることが重要と感じた。

重症度に関しては指定難病の「重症度分類の公平性」ということで modified Rankin Scale (mRS) などが提案されているが、この重症度は運動器系に影響を及ぼす疾患であれば適する分類と思われるが、膠原病疾患の多くは内臓病変が罹患臓器であり、それが生命予後を左右することになるが、そうした内臓病変の重症度を的確に分類することは困難である。具体的には、mRS は 0-6 まで分類されており、

最重症の 6 は死亡であるが、5 の「重度の障害」は寝たきりや失禁状態などの常に介護と見守りが必要、4 の「中等度から重度の障害」は歩行や身体的要求に介護が必要、3 の「中等度の障害」は何らかの介助を要する、2 の「軽度の障害」は発症以前の活動が全て行えるわけではない、となるが、今回の全身性強皮症の消化管病変の重症度分類をあてはめると、2 の一部から 6 までが全て「very severe」に含まれてしまって、mRS では、全身性強皮症の消化管病変の重症度のほとんどが 0 か 1 でしか表現できないことになる。指定難病の重症度の標準化を検討するのであれば、疾患により障害される臓器が異なることを理解した上で策定しないと、かえって不平等を生じることとなる。以上より、現状では本重症度分類が最も妥当な分類であると考えられる。

E. 結 論

少数例の検討ではあるが、新診断基準は妥当と考えられる。特に今回新たに追加となった「小項目②爪郭部毛細血管異常」は、より多くの患者を診断するのに有効である。今後は、皮膚硬化無しでは診断できない現診断基準に対して、早期発見／早期診断の観点からどうするかを検討が必要と考える。

また重症度分類に関しては、限られた施設での症例であるが、dc-SSc 群の方が、1c-SSc 群より重症度が高い傾向を認め、全般として自立した通院可能な患者群での評価として、妥当な重症度分類と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

表 1. 新診断基準の妥当性検討対象患者内訳

男：女 = 8：32

びまん皮膚硬化型：限局皮膚硬化型 = 25：15

《各診断基準項目を満たす割合》

大基準 = 25 (62.5%)

小基準① = 15 (37.5%)

小基準② = 32 (80 %)

小基準③ = 12 (30 %)

小基準④ = 22 (55 %)

小基準⑤ = 30 (75 %)

抗 Scl-70 抗体：16 (40%…64%/dc-SSc)

抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体：2 (5%…8%/dc-SSc)

抗セントロメア抗体：14 (35%…93%/lc-SSc)

表2. 限局皮膚硬化型症例の小基準を満たす割合

| 症例 | 小基準① | 小基準② | 小基準③ | 小基準④ | 小基準⑤ |
|----|------|------|------|------|------|
| 1 | (●) | ● | | | C |
| 2 | (●) | ● | | | C |
| 3 | (●) | ● | | | C |
| 4 | ● | ● | | ● | C |
| 5 | (●) | ● | ● | | C |
| 6 | (●) | ● | ● | | C |
| 7 | (●) | ● | | ● | S, C |
| 8 | ● | ● | | | C |
| 9 | (●) | ● | | | |
| 10 | ● | ● | | ● | |
| 11 | ● | ● | ● | ● | |
| 12 | (●) | ● | | | C |
| 13 | ● | ● | | ● | C |
| 14 | ● | ● | ● | | C |
| 15 | ● | ● | | | C |

*各症例で満足する基準を●で表示。

*小基準①の情報の記載が不明確な症例は(●)で表示。

*小基準⑤の「C」は抗セントロメア抗体陽性、「S」は抗Sc1-70(トポイソメラーゼI)抗体陽性を示す。

表3. 全身性強皮症・消化管病変の重症度分類の妥当性検討対象患者内訳

男：女 = 8：36

びまん皮膚硬化型：限局皮膚硬化型 = 28：16

《上部消化管病変：重症度分類の各重症度の割合》

【全体】

| | |
|------------------------------|--------------|
| 0 (normal) 正常 | : 14 名 (31%) |
| 1 (mild) 食道下部蠕動運動低下 (自覚症状なし) | : 10 名 (23%) |
| 2 (moderate) 胃食道逆流症 (GERD) | : 20 名 (46%) |
| 3 (severe) 逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難 | : なし |
| 4 (very severe) 食道狭窄による嚥下困難 | : なし |

【dc-SSc、lc-SSc 別】

[dc-SSc / lc-SSc]

| | |
|-----------------|--------------------------|
| 0 (normal) | : 8 名 (29%) / 6 名 (37%) |
| 1 (mild) | : 6 名 (21%) / 4 名 (25%) |
| 2 (moderate) | : 14 名 (50%) / 6 名 (38%) |
| 3 (severe) | : なし |
| 4 (very severe) | : なし |

《下部消化管病変：重症度分類の各重症度の割合》

【全体】

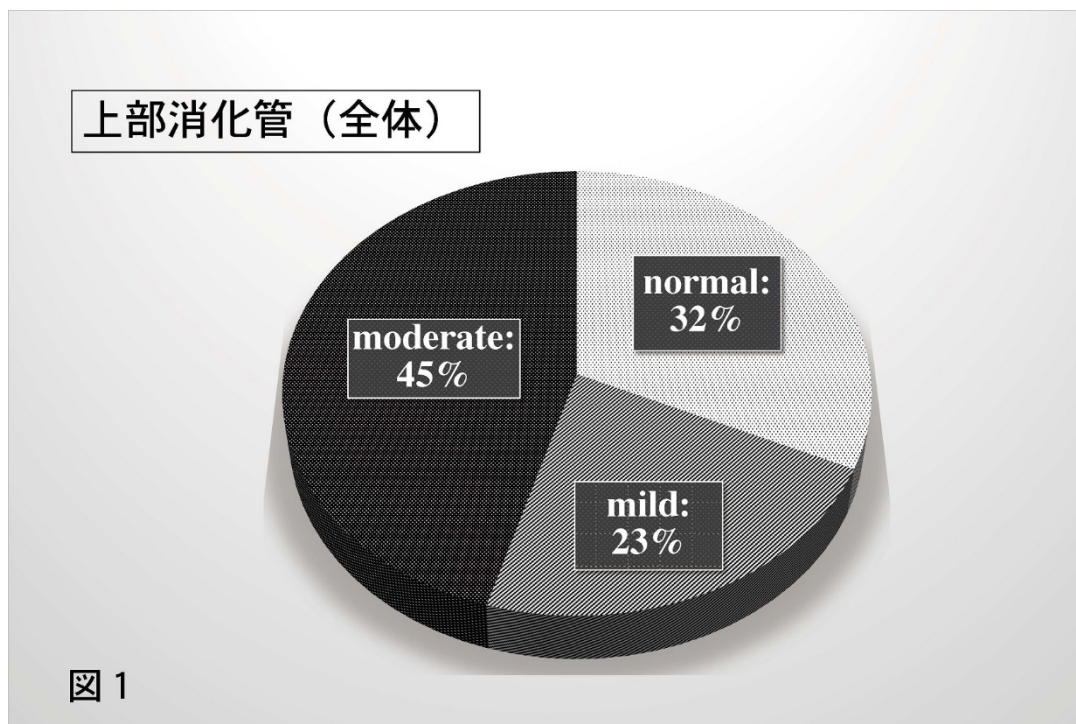
| | |
|--------------------------------|--------------|
| 0 (normal) 正常 | : 33 名 (75%) |
| 1 (mild) 自覚症状を伴う腸管病変 (治療を要しない) | : 9 名 (20%) |
| 2 (moderate) 抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変 | : 2 名 (5%) |
| 3 (severe) 吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往 | : なし |
| 4 (very severe) 中心静脈栄養療法が必要 | : なし |

【dc-SSc、lc-SSc 別】

[dc-SSc / lc-SSc]

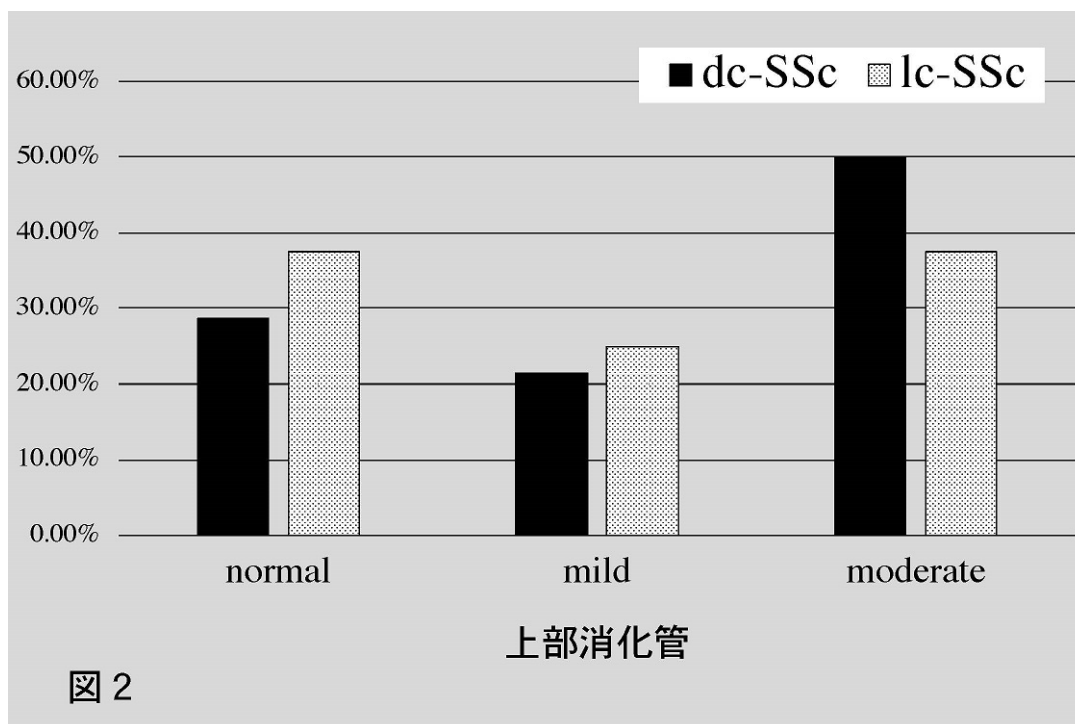
| | |
|-----------------|---------------------------|
| 0 (normal) | : 19 名 (68%) / 14 名 (87%) |
| 1 (mild) | : 7 名 (25%) / 2 名 (13%) |
| 2 (moderate) | : 2 名 (7%) / 0 名 (0%) |
| 3 (severe) | : なし |
| 4 (very severe) | : なし |

図1：全身性強皮症患者44名の上部消化管病変の重症度内訳（全体）



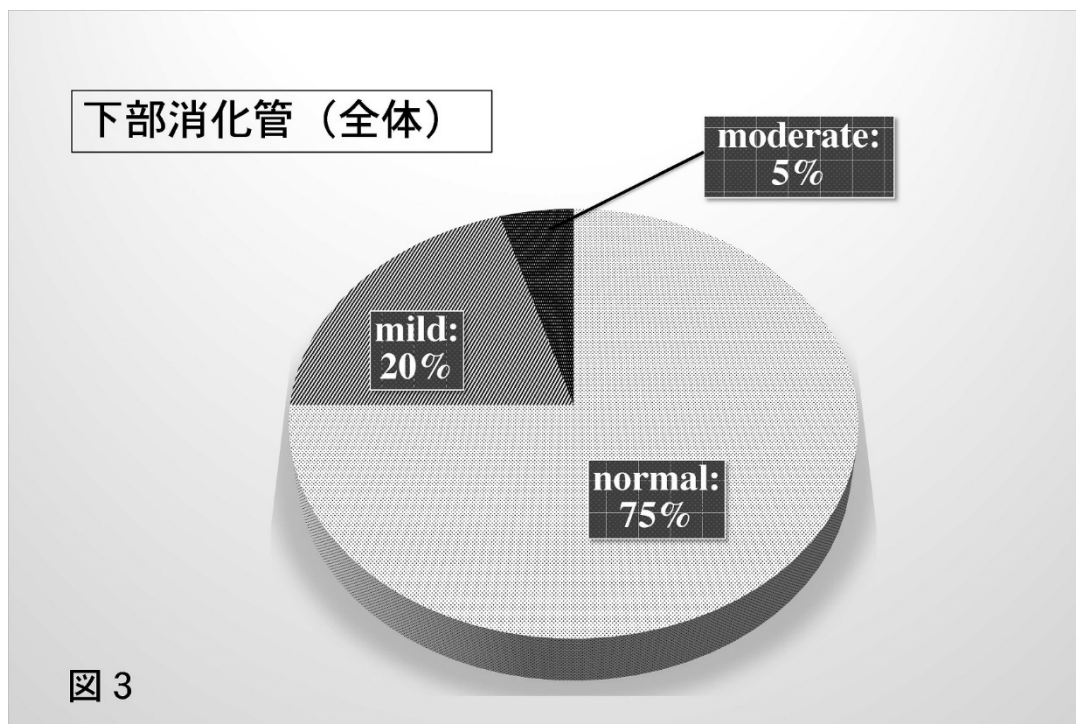
normal：「正常」は14名（31%）、mild：「食道下部蠕動運動低下（自覚症状なし）」は10名（23%）、moderate：「胃食道逆流症」は20名（46%）、severe：「逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難」と very severe：「食道狭窄による嚥下困難」は無。それぞれの割合（%）を図示した。

図2：びまん皮膚硬化型（dc-SSc）28名と限局皮膚硬化型（lc-SSc）16名での上部消化管病変の重症度内訳



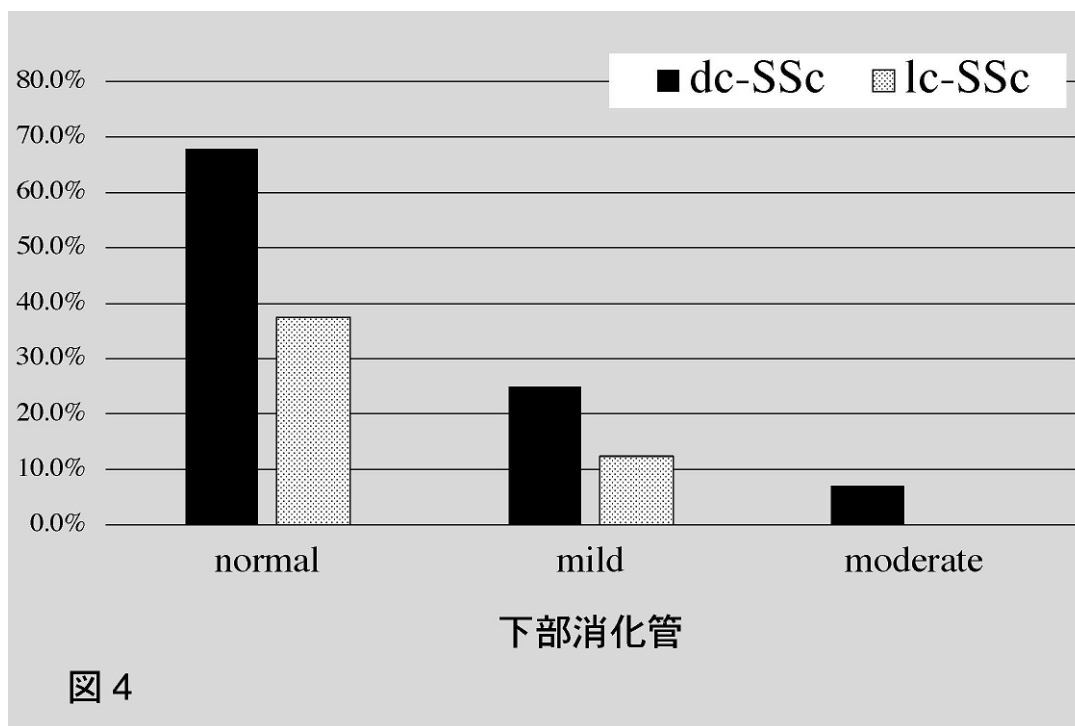
normal : 8名(29%)/6名(37%)、mild : 6名(21%)/4名(25%)、moderate : 14名(50%)/6名(38%)、severe と very severe は無。それぞれは重症度と、dc-SSc の人数 (dc-SSc での割合) /lc-SSc の人数 (lc-SSc での割合) を示す。それぞれの重症度における割合 (%) を図に示した。

図3：全身性強皮症患者44名の下部消化管病変の重症度内訳（全体）



normal：「正常」は33名（75%）、mild：「自覚症状を伴う腸管病変（治療を要しない）」は9名（20%）、moderate：「抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変」は2名（5%）、severe：「吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往」と very severe：「中心静脈栄養療法が必要」は無。それぞれの割合（%）を図示した。

図4：びまん皮膚硬化型（dc-SSc）28名と限局皮膚硬化型（lc-SSc）16名での下部消化管病変の重症度内訳



normal : 19名(68%)/14名(87%)、mild : 7名(25%)/2名(13%)、moderate : 2名(7%)/0名、severeとvery severeは無。それぞれは重症度と、dc-SScの人数（dc-SScでの割合）/lc-SScの人数（lc-SScでの割合）を示す。それぞれの重症度における割合（%）を図に示した。