

成人限局性強皮症の簡易的日常生活動作障害スコアリングシステムの有用性の検討とそれに基づいた重症度基準案

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	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	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	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	冲山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 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

限局性強皮症は生命予後には関わらないものの、日常生活動作を含めた生活の質は一部の患者では大きく障害されている。限局性強皮症の日常生活動作障害の尺度となる LoS disability score を、Barthel index の一部を取り入れて作成し、多施設における 15 歳以上の限局性強皮症 177 例で評価した。本 score は病変発症身体部位数と下肢病変の有無に相関して上昇し、病変発症身体部位数のみが内服加療の有無と相関した。多数病変部位や下肢病変は日常生活動作障害高リスク因子だが、治療選択におき、下肢病変への認識は低いことを示唆する。これに基づいた重症度基準は、特に他の疾患と比較して本症の日常生活動作障害を中心とした重症度を評価する上で有用な指標となると考えられた。

A. 研究目的

限局性強皮症(モルフェア)は、皮膚およびその下床に線維性硬化局面を形成する疾患で、その発症に自己免疫的機序が示唆されている。本症は、小児から老年者まで幅広い年齢に発症し、その罹患範囲は頭部・顔面から体幹・四

肢まで、単発～多発性に分布するなど、臨床像も様々であり、その重症度は症例によって大きく異なると考えられる。

限局性強皮症の重症度は、本研究事業においてすでに作成されているが、全身性強皮症や他の指定難病と比較して、本疾患が日常

生活動作(ADL)に与える影響について調査した報告はないため、本研究では本邦患者例においてその評価を行い、さらに新たな重症度基準を提唱することを目的とした。

B. 研究方法

後向き非侵襲観察研究として、本研究事業の参加施設に受診している限局性強皮症の中で、15歳以上の177症例につき、年齢、性別、罹患部位(頭頸部、胸腹部、背部、左右上腕、左右前腕、左右大腿、左右下腿の計11部位)、罹病期間、内服治療の有無について記録し、患者へのインタビューもしくは医療者の観察にて、ADLを評価した。

ADLの尺度として一般的に広く使用されているBarthel indexは、介助を要する障害しか検出出来ない。そこで、Barthel indexで評価されている10項目(食事・移乗・整容・トイレ動作・入浴・歩行・階段昇降・着替え・排便管理・排尿管理)につき、0 = まったく障害がない、1 = 軽微な障害があるが、介助を要しない(ゆっくりでも自分で行える)、2 = 介助を要する、としてスコアを付け、その合計点を、本研究独自のスコアリングシステムとした(LoS disability score)。

なお、本研究は、各研究参加施設の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1) 患者背景とLoS disability score

限局性強皮症177例のうち、150例(84.7%)は女性であり、73例(41.2%)の症例で罹病期間は10年以上に及んでいた。63例(35.6%)

はプレドニゾンまたはシクロスポリン内服加療を受けていた。103例(57.6%)の罹患部位が1部位のみであった(表1)。

全177例のうち、介助まで必要とするADLの障害があった症例はなく、また、食事、歩行、階段昇降、着替え以外でADLの障害を認められた症例もなかったことから、LoS disability scoreは、食事・歩行・階段昇降・着替えの4項目のみで、障害の有無によって簡単に評価可能と考えられた。

2) 年齢・罹病期間との相関

LoS disability scoreと年齢、LoS disability scoreと罹病期間には、どちらも有意な差を認めなかった(図1、相関係数はそれぞれ、 $R^2 = 0.0008$, $R^2 = 0.0265$)。

3) 罹患部位数とLoS disability score

罹患部位とLoS disability scoreには相関が認められた(図2a, $R^2 = 0.722$)。

罹患部位が1部位の102症例では、LoS disability scoreが1以上であったのは20例(19.6%)であったのに対し、2部位の31例中9例(29.0%)、3部位の18例中8例(44.4%)、4部位の9例中5例(55.6%)、5部位の11症例中7例(63.6%)、6部位の5例中3例(60.0%)でLoS disability scoreが1以上であった(図2b)。

4) 罹患部位の検討

下肢病変のある73例中29例(40%)、体幹病変のある78例中26例(33%)が、それぞれ下肢・体幹に罹患部位が限局しているのに対し、頭頸部に病変のある47例は、38例(81%)が頭頸部のみの罹患であった。頭頸部に病変のある症例では、LoS disability

score は 0.26 ± 0.78 と低く、体幹病変や上肢病変のある症例ではそれぞれ 0.76 ± 1.22 、 0.88 ± 1.24 であったのに対し、下肢病変のある症例では 1.23 ± 1.30 と有意に上昇していた (図 3)。特に、下肢病変のある症例では、歩行と階段昇降の項目別 LoS disability score (それぞれ 0.47 ± 0.50 、 0.51 ± 0.55) は、体幹病変のある症例の各項目別 LoS disability score (それぞれ 0.24 ± 0.43 、 0.25 ± 0.44 と比べて優位に高かった (図 3)。

5) 治療内容の検討

内服加療を受けている 63 例の LoS disability score は 1.19 ± 1.33 で、受けていない 114 例の 0.30 ± 0.74 と比べて優位に高値であった (図 4A)。内服加療を受けている症例群では罹患部位も多い傾向にあった (図 4B)。罹患部位は 1 部位であるのは、内服加療を受けていない群では 76 例 (67%) なのに対し、内服加療を受けている群では 28 例 (44%) であった (図 4C)。一方、下肢病変を持つことと内服治療の有無には相関がなかった。

D. 考 察

限局性強皮症において、食事・歩行・階段昇降・着替えの 4 項目につき、ADL 障害の有無で簡易に評価できる LoS disability score システムを提案した。本 ADL 評価基準で解析すると、罹患部位の数と下肢病変の有無が ADL 低下と有意に関連していた。また、内服加療が選択されているいわゆる重症と考えられている症例は、罹患部位が多いことが分かった。現在は罹患部位の多さは一般に重症度の指標とし

て用いられていることが多いが、下肢病変の有無は軽視されている可能性がある。

以上を踏まえて、限局性強皮症において、この LoS disability score を ADL を評価するための重症度基準として使用し、スコア 3 以上を重症と判定することを提唱したい。

E. 結 論

限局性強皮症患者でも、介助を要しない ADL 障害が認められ、指定難病に含める必要性が十分にあることが改めて認識された。ADL 障害のリスク因子は罹患部位の多さと下肢病変であった。ADL 障害は内服加療などの積極的な治療選択の指標になるが、限局性強皮症の治療に当たっては、ADL 障害のリスク因子を認識し、LoS disability score にて評価することが望まれる。このように、LoS disability score は本症の ADL を評価する重症度基準として使用可能であり、スコア 3 以上を重症と判定することが適当である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okiyama N, Asano Y, Hamaguchi Y, Jinnin M, Motegi S, Koizumi H, Hasegawa M, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Yamamoto T, Fujimoto M, Ihn H. Impact of a new simplified disability scoring system for adult patients with localized scleroderma. J Dermatol. 2018;45:431-435.
2. Jinnin M, Yamamoto T, Asano Y, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Hasegawa M, Fujimoto

M, Ihn H. Guideline for diagnostic criteria, severity classification and treatment of eosinophilic fasciitis. J Dermatol. 2018;32:e233-e234.

3. Hasegawa M, Ishikawa O, Asano Y, Sato S, Jinnin M, Takehara K, Fujimoto M, Yamamoto T, Ihn H. Executive Committee of Guideline. Diagnostic criteria, severity classification and guideline of lichen sclerosus et atrophicus. J Dermatol. 2018;45:891-897.

4. Matsushita T, Kobayashi T, Mizumaki K, Kano M, Sawada T, Tennichi M, Okamura A, Hamaguchi Y, Iwakura Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K. BAFF inhibition attenuates fibrosis in scleroderma by modulating the regulatory and effector B cell balance. Sci Adv. 2018;4:eaas9944

5. Okiyama N, Fujimoto M. Cutaneous manifestations of dermatomyositis characterized by myositis-specific autoantibodies. F1000Res. 2019;8:1951.

6. Ogawa T, Okiyama N, Takamuki R, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R,

Fujisawa Y, Fujimoto M. Juvenile case of multiple morphea profunda resulting in joint contracture that was successfully treated with cyclosporin A: A case report and review of the published works. J Dermatol. 2019;46:354-357

7. Oya K, Inoue S, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Watanabe R, Taguchi S, Fujimoto M, Okiyama N. Pregnancy triggers the onset of anti-transcriptional intermediary factor 1 γ antibody-positive dermatomyositis: a case series. Rheumatology (Oxford). 2019 Oct 26. pii: kez527.

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

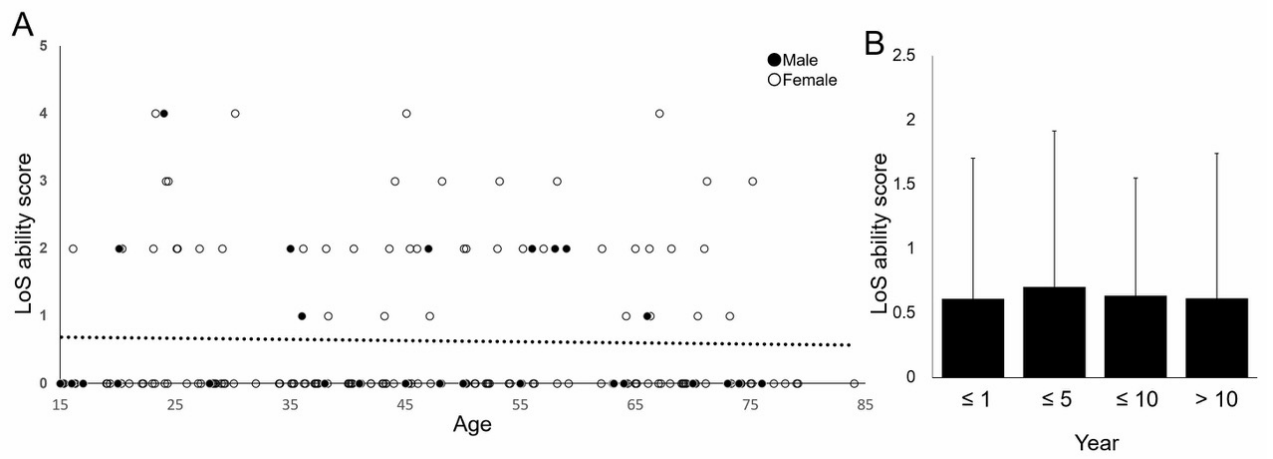


図 1 : (A) LoS ability score と年齢プロット図 ● : 男性、○ : 女性、点線 : 類似直線、 $R^2 = 0.0008$. (B) 罹病期間別 LoS ability score 平均値 罹病期間 1 年以下 : ≤ 1、5 年以下 : ≤ 5、10 年以下 : ≤ 10、10 年より長期 : > 10、 $R^2 = 0.0265$

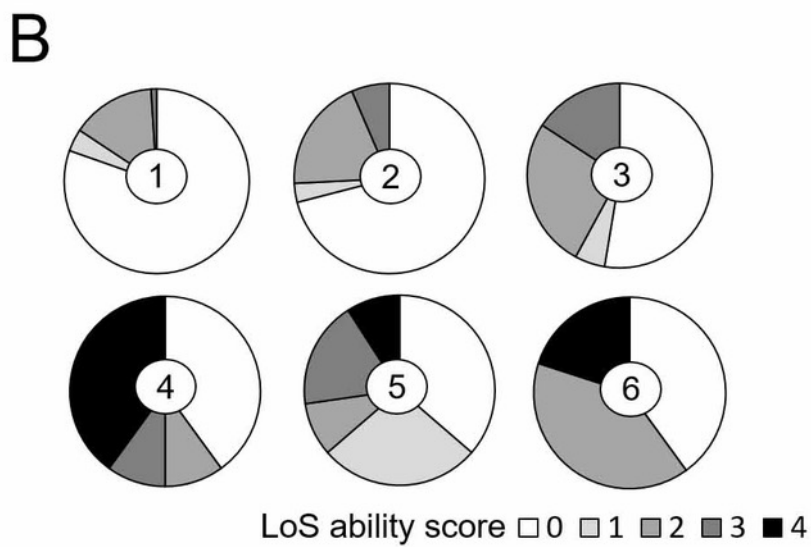
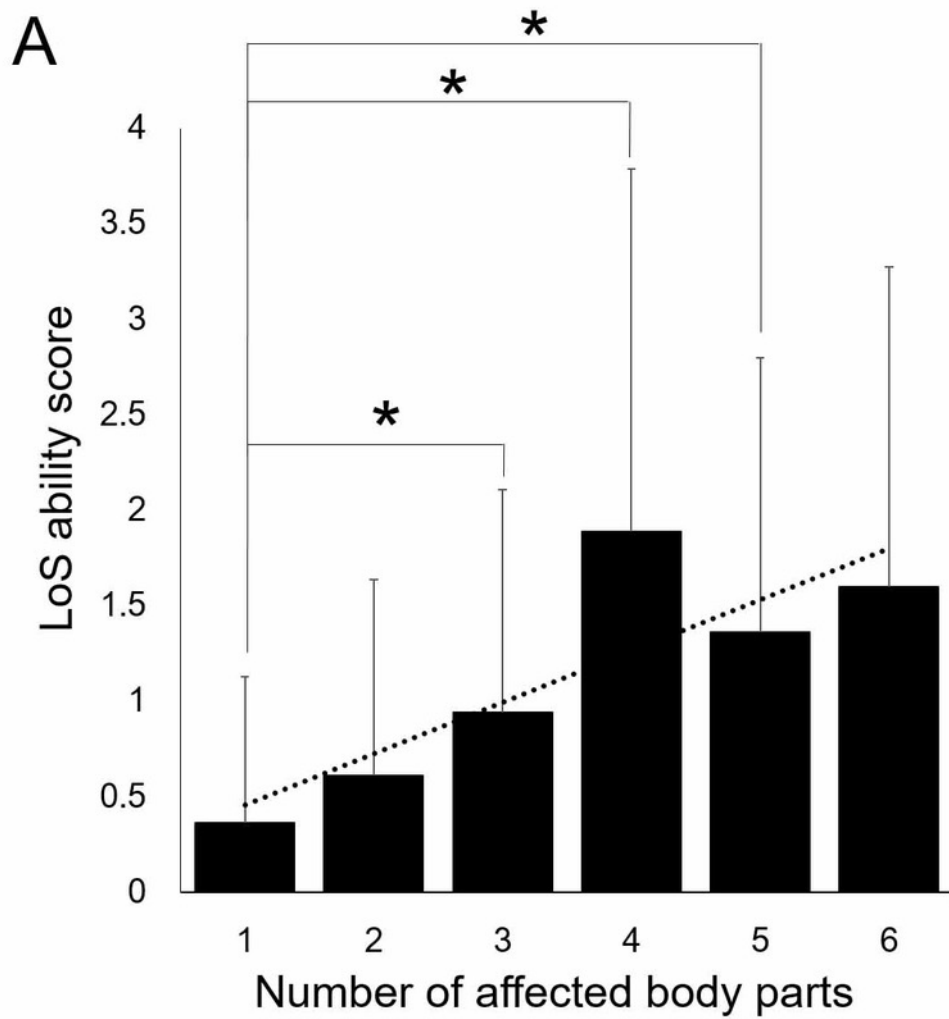


图 2 : (A) 罹患部位数別 LoS ability score 平均值 $R^2 = 0.722$. $*P < 0.05$. (B) 罹患部位数別 LoS ability score 分布図

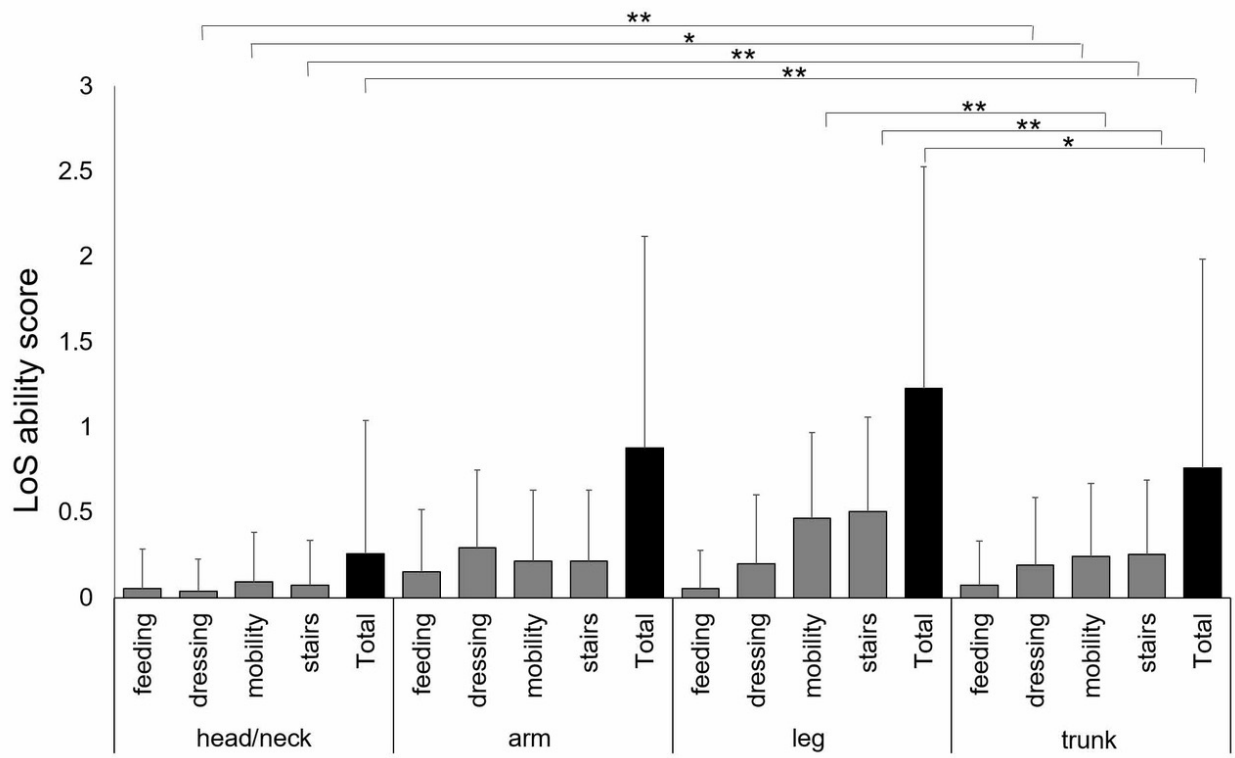


図3 : (A) 罹患部位による LoS ability score 項目別平均値 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

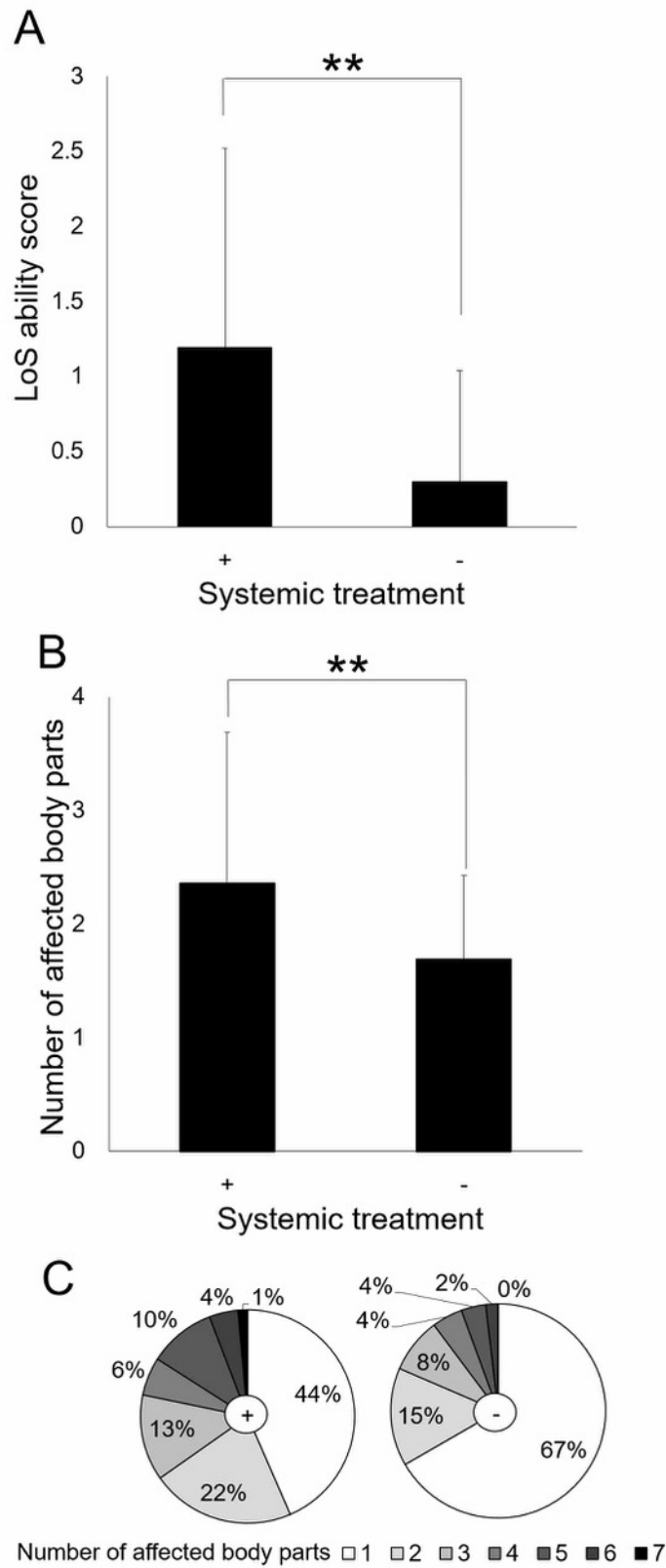


図 4: (A) 内服治療の有無による LoS ability score 平均値 $**P < 0.01$ 、(B) 内服治療の有無による LoS ability score 分布図 $**P < 0.01$