トピックス

Ⅳ. 関節リウマチ以外の膠原病，話題の疾患

3. 強皮症

安岡 秀剛

要 旨

強皮症 (scleroderma) は皮膚および内臓諸臓器の線維化，微小血管障害，自己抗体産生の3つを特徴とする結合組織疾患である。膠原病では診断基準や分類基準が診断の際の重要なツールとなる。強皮症では，1980年に提唱された米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) の分類予備基準が最近まで汎用されてきたが，最近ACRおよび欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism : EULAR) から新分類基準が提唱された。今後検証がなされ，日本の診断基準に反映されていくものと考えられる。

〔日内会誌 103 : 2481~2486, 2014〕

Key words 強皮症，分類基準，線維化，微小血管障害，自己抗体

はじめに

強皮症 (scleroderma) または全身性硬化症/全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc) は，皮膚および内臓諸臓器の線維化，微小血管障害，自己抗体産生の3つを特徴とする結合組織疾患である。好発年齢は30~50歳代，男女比は1 : 10と女性に多いとされるが，我が国の推定患者数は3万人程度と決して頻度の高い疾患ではない。SScは皮膚硬化のみならず，多彩な臓器病変を伴い，生命予後も症例ごとに異なるが，特に重篤な臓器病変を伴う症例は悪性腫瘍の予後にも匹敵することから，これらの克服が重要な課題である。他の疾患と同様であるが，疾患の存

在に早く気がつき，早期診断することは予後の改善のために重要なステップである。診断基準や分類基準は疾患を認識する手がかりの1つになるが，SScに関しては，1980年に米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) で提唱された基準が汎用されてきた。本章では，最近提唱された新しい分類基準について概説する。

1. これまでの分類基準とその欠点について

日常診療でSScを診断するにあたって，診断基準を参考にされていることと思う。一般的に，日本の場合には2003年に提唱された厚生労働省

慶應義塾大学リウマチ内科

Rheumatology : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : IV. Collagen Diseases Except for Rheumatoid Arthritis and Hot Topics ; 3. Systemic sclerosis (Scleroderma).

Hidekata Yasuoka : Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. 全身性強皮症・診断基準 2003

大基準

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*

小基準

- 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮**
- 3) 両側性肺基底部の線維症
- 4) 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体陽性

大基準、あるいは小基準 1) および 2)-4) の 1 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

*限局性強皮症（いわゆるモルフィア）を除外する

**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

（厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版より抜粋）

強皮症調査研究班の診断基準が用いられている（表 1）。これは特に厚生労働省による「医療費公費負担」を目的としたもので、感度と特異度を鑑みて適応すべきものであり、絶対的なものではないことは言うまでもない。この診断基準も表 2 の 1980 年の ACR の分類予備基準に準じて作成されている。

本来、分類基準の存在意義は、1) 研究に組み込む症例を選択するための基準で、2) 他の類縁疾患から SSc を鑑別することが目的となっている。そうすることにより、3) 病態や疾患サブセットの存在、予後や治療を考える一助となるからである。つまり、本質的には診断に用いるための基準ではないが、これをもとに診断基準の作成や診断の一助として用いられている。SSc ではこれまで代表的なものとして 3 つの分類基準が提唱され、1980 年に ACR から提唱された分類予備基準¹⁾、1988 年に報告された LeRoy らによる皮膚硬化範囲による限局皮膚硬化型強皮症（limited cutaneous SSc : lcSSc）とびまん皮膚硬化型強皮症（diffuse cutaneous SSc : dcSSc）の分類²⁾、2001 年に報告された LeRoy と Medsger による早期の

表 2. 1980 年 ACR 分類予備基準

大基準

近位皮膚硬化（手指あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化）

小基準

- 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮
- 3) 両側性肺基底部の線維症

大基準、あるいは小基準 2 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断（限局性強皮症と pseudoscleroderma-tous disorder を除外する）

（Subcommittee for Scleroderma Criteria of American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum 23 : 581-590, 1980）

症例に対する分類がある³⁾。

その中でも 1980 年の ACR 基準は最も汎用されてきた。まず、この基準について概説したい。この基準の特徴は簡便であることである。含まれる項目は皮膚硬化、線維化病態が主体で構成されているが、理学所見が重要である。表 2 に示すように、手指を越えて手背まで皮膚硬化が存在すればそれだけで SSc と分類できる。皮膚硬化が手指に限局している場合は小基準について検討し、手指尖端の陥凹性癬痕、手指の萎縮、肺線維症の有無について調べる。いずれも診察で皮膚硬化を正確に捉えることが必要である。また、それぞれ手指尖端の陥凹性癬痕は、指の先端に出現する虫食い状の上皮の凹み、指腹の萎縮は正常では乳頭状に隆起している指腹中央が半球型となり、隆起が消失した状態を指すが、患者自身が訴えることは少ないため、注意して診察しなければ見逃してしまうこともある。

本基準の欠点としては、特異度が高いものの感度が低く、特に lcSSc の一部、早期の症例で基準を満たさないことが多いことが問題となっていた。実際、ピッツバーグ大学の SSc のコホート 639 例のうち、lcSSc の 20% で ACR 基準を満たさなかったとされ¹⁾、一般的に専門医により SSc と診断された症例の 1~2 割は ACR 基準を満たし

ていないと認識されている。

2. これまでの診断基準を満たさない症例とは？

では、どのような症例が基準を満たさないか、実例を挙げて考えてみたい。下記の症例は、いずれも専門医から見るとSScと診断される症例である。

1) MCP (metacarpophalangeal) 関節におよぶ手指の皮膚硬化, Raynaud現象, 抗セントロメア抗体陽性, 10年ほど経過し, 肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) を来した症例

2) 比較的発症早期の症例で手指の皮膚硬化, Raynaud現象, 逆流性食道炎, 抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性, 後に強皮症腎クリーゼを来した症例

これらの症例は1980年の分類基準を満たすだろうか。これらの症例はいずれも予後を規定する重篤な臓器病変をもつ症例であるが、このような症例であってもSScと分類されない。1)ではPAHを発症した段階でもSScと分類されないことになる。これは元々のSScの3つの特徴に立ち返って考えると、1980年の分類基準では自己抗体や微小血管障害の要素が診断基準に含まれていないことによる。そして、その後の改訂にはこれらの点が加味されていくことになる。

3. 新しい診断基準が策定されるまでの歴史的背景

1988年の分類では専門家による判断と経験に基づき、皮膚硬化範囲をもとにした病型分類が提唱された²⁾。この分類は皮膚硬化範囲による分類で、肘、膝を越える皮膚硬化の有無でdcSSc, lcSScに分類される。この分類の重要なポイントは、この分類に基づき、自然経過や予後予測が

可能な点である。この分類では自己抗体、爪郭毛細血管の所見の重要性も指摘されている。自然経過として、dcSScでは発症3～5年間は皮膚硬化が進行するが、ピークに達するとその後は無治療でもゆっくりと改善する。一方、lcSScの皮膚硬化は長期にわたって軽度で変化が少ない。2つの病型は移行しないことが原則で、dcSScが数年の経過を経て萎縮期に入り、皮膚硬化が肘より遠位まで改善してもdcSScに分類する。これはdcSScでも発症早期には皮膚硬化が肘や膝を越えていないケースがしばしばあり、これらの症例こそ皮膚硬化が進行するdcSSc早期例で積極的治療の適応となるからである。これらの症例に早期から「気付く」ために、皮膚硬化が肘、膝より遠位に限局していても、1) Raynaud現象と皮膚硬化の出現時期がほぼ同時、2) 手指から前腕にかけて高度の浮腫性変化を伴う、3) 急速に皮膚硬化が進行する (月単位)、4) 手指屈曲拘縮または腱摩擦音を触知する、5) 抗Scl-70抗体または抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性を有する場合はdcSScの可能性を考え、慎重に経過を追う必要があるとされ、自己抗体さらに早期例での爪郭毛細血管評価の重要性が指摘された。

その後、2001年のLeRoyとMedsgerによる早期症例 (“early” limited SSc) の分類基準³⁾では1988年以降の爪郭のcapillaroscopyの所見や自己抗体に関する経験の蓄積を踏まえ、さらに早期の症例を検出すべく、1988年のlcSSc, dcSScという概念に加え、皮膚硬化が進んでいない症例でも、1) 他覚的にRaynaud現象を認める症例では、SScに特徴的な爪郭毛細血管の所見あるいはSSc特異的自己抗体の検出、2) Raynaud現象が自覚的である場合にはSScに特徴的な爪郭毛細血管の所見およびSSc特異的自己抗体の両方を認める場合、early limited SScと分類することが提唱された³⁾。これらの背景には、前述した通り、SScの予後改善のため、早期診断・早期治療という時代の流れがある。この基準を当てはめる際に

トピックス

皮膚硬化の存在は不要で、Raynaud現象と爪郭毛細血管変化を正確に評価することが要求される。Raynaud現象は寒冷暴露や精神的緊張により誘発される手指の三相性の色調変化のことである。典型的には白（虚血）→紫（チアノーゼ）→赤（再疎通）の変化を示し、二相以上の変化があればRaynaud現象とみなす。色調変化は健常部分と境界が明瞭なことが特徴である。

4. 爪郭毛細血管評価におけるcapillaroscopyの存在意義

ここで挙げられた爪郭毛細血管評価は、SScの3つの特徴のうち、特に微小血管障害を捉えることができる検査で、一般的にはcapillaroscopyを用いるが、ダーモスコプやルーペでも観察できる。毛細血管ループの拡張（時に巨大化）と毛細血管の減少・消失が特徴的であるが、SScでcapillaroscopyの所見が有用であることは1973年からすでに報告され⁴⁾、日本でも1992年にその重要性が指摘されていた⁵⁾。2001年にはエキスパートがlcSScと診断した259例のコホートを用い、1980年の基準にcapillaroscopyの所見と毛細血管拡張所見を加えることにより、感度が34%から89%に上昇することが報告された⁶⁾。また、同年にLeRoyとMedsgerにより、一次性と二次性のRaynaud現象を鑑別するのにcapillaroscopyの所見が重要であることは前述したが、一次性のRaynaud現象はcapillaroscopyの所見が正常で、抗核抗体陰性、末梢血管疾患の兆候がないことと定義している³⁾。これらの所見から、爪郭毛細血管評価を基準に組み込むことにより感度の上昇が期待されたという背景がある。

5. SSc特異的自己抗体の意義

自己抗体の中でも、細胞の核に対する自己抗体を抗核抗体と呼び、SScの90%以上で抗核抗

体は陽性となる。SScにおいて抗核抗体の種類は特定の臓器病変、病気の進行と関連が深く、診断のみならず、病気の進行などを予測するうえでも重要な情報となる。SScに特異的な自己抗体の特徴として、1)患者ごとに通常1種類のみが検出され、同時に2種類以上陽性になることは少ない、2)病初期より陽性となり、経過中に陽性となったり、陽性であったものが陰性になったりすることはほとんどない、3)1人のSSc患者で抗核抗体の種類が変わることはほとんどない、ということが知られている。現在測定できるSSc自己抗体としては、抗Scl-70抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体、抗セントロメア抗体、抗U1RNP抗体がある。例えば、dcSScで抗Scl-70抗体陽性であれば間質性肺疾患（ILD）を高率に伴うが、抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性ならばILDは少なく、腎クリーゼに注意する必要がある。自己抗体と皮膚硬化範囲による病型とを組み合わせることで、さらに詳細な疾患サブセットの分類が可能である。1980年の際にもSSc特異的自己抗体を基準に取り込むか議論されたが、当時は一部の研究室しか測定できなかったことから見送られたという背景がある。

6. 新しい分類基準について

これまで述べたように1980年の分類基準は早期のSScと限局皮膚型SScに対して感度が低かった。これを改善すべく、ACRとEULARの合同委員会により新しい分類基準の策定が進められた⁷⁾。強皮症のエキスパートと臨床疫学のエキスパートのコラボレーションにより検討された。具体的にはDelphi法を用いて、SScとSScに類似した疾患を分類できる可能性のある項目を挙げ、168の項目から23の項目に候補を絞り込み、それぞれの項目に関して評価した。さらに項目を絞り込み、最終的に重み付けをしてスケールが作成され、表3に示す新しい分類基準が策定された。

表 3. 2013 ACR/EULAR 全身性強皮症分類基準

1) 両手における手指より近位に及ぶ皮膚硬化	9 点
2) 手指に限局する皮膚硬化 (点数の高い項目のみ)	
手指腫脹 (Puffy fingers)	2 点
手指の皮膚硬化 (MCPより遠位だが、PIPより近位に達する)	4 点
3) 指尖部病変 (点数の高い項目のみ)	
指尖部潰瘍	2 点
指尖部潰瘍瘢痕	3 点
4) 毛細血管拡張	2 点
5) 爪郭毛細血管異常	2 点
6) 肺動脈性肺高血圧症 または/および間質性肺疾患 (最高で 2 点)	2 点
7) Raynaud現象	3 点
8) SSc関連自己抗体 (抗セントロメア抗体 抗トポイソメラーゼ I 抗体 抗RNAポリメラーゼIII抗体)	3 点
1) または 2) 以下で 9 点以上で全身性強皮症と分類。 (ただし、他の疾患により全ての症状を説明可能な場合はこの基準で判断しないこと) (van den Hoogen F, et al. Arthritis Rheum 65 : 2737-2747, 2013)	

この分類基準では、表 3 の右側に記された得点の合計が 9 点以上となった症例はSScと分類されるのがポイントである。1) の項目は、これまでの分類基準同様、手指を越えて手背に及ぶ皮膚硬化を認めた場合はSScと分類するに十分であると決定され、これのみで 9 点とされた。皮膚硬化がこれに満たない場合、その他の項目で判断する。「手指を越えて手背に及ぶ皮膚硬化」以外の項目に含まれるものは、手指の皮膚硬化、指尖の皮膚病変、毛細血管拡張、爪周囲(爪郭)の毛細血管異常、間質性肺疾患またはPAH、Raynaud現象、そしてSSc関連自己抗体である。各項目の詳細な定義については原著をご確認いただきたい。特徴的な点は、これまで検証されてきたcapillaroscopyの所見が項目に追加され、さらに微小血管障害に関連する所見が増えたことである。また、SSc特異的自己抗体(抗セントロメア抗体、抗Scl-70 抗体に加え、抗RNAポリメラーゼIII抗体)がこれに加わった。全ての項目を満たす症例ばかりではないが、分類基準の項目にはSScの 3 つの特徴がバランスよく組み込まれ、SScの特徴を反映した基準といえる。validationのための集団における感度と特異度は新しい分

類基準でそれぞれ 0.91 と 0.92, 1980 年のACRの基準で 0.75 と 0.72 で、いずれも新しい基準が大きく上回っており、分類基準による判断が専門家の診断により近いものとなった。

7. 前述の症例はどう分類されるか？

それでは前述の症例(2. これまでの診断基準を満たさない症例とは?)はどう分類されるか。
1) 比較的経過の長い症例で手指の皮膚硬化、Raynaud現象、抗セントロメア抗体陽性、10 年ほど経過し、PAHを来した症例→4+3+3=10(PAH発症でさらに+2)となり、PAHを来すより前から本症例はSScと分類される。また、2) 比較的発症早期の症例で手指の皮膚硬化、Raynaud現象、逆流性食道炎、抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性、のちに強皮症腎クリーゼを来した症例→4+3+3=10 と本症例も早期よりSScと分類されることになる。

おわりに

本章では、SScの新しい分類基準について概説

トピックス

した。感度・特異度とも上昇したが、本基準は分類基準であり診断基準ではないこと、全ての患者を網羅することはできない点は新しい基準といえども注意が必要である。しかし、これまでの基準と比べると多くの患者さんがSScと分類され、専門家の診断に近づいていることから、ある意味で「診断基準」に近づいたといえよう。今後世界的にvalidationが進められていくことになるであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23: 581-590, 1980.
- 2) LeRoy EC, et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 15: 202-205, 1988.
- 3) LeRoy EC, Medsger TA Jr: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 28: 1573-1576, 2001.
- 4) Maricq HR, Leroy EC: Patterns of finger capillary abnormalities in connective-tissue disease by wide-field microscopy. *Arthritis Rheum* 16: 619-628, 1973.
- 5) Ihn H, et al: Clinical evaluation of scleroderma spectrum disorders using a point system. *Arch Dermatol Res* 284: 391-395, 1992.
- 6) Lonzetti LS, et al: Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 44: 735-736, 2001.
- 7) 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* 65: 2737-2747, 2013.