臨床トピックス

全身性硬化症（強皮症）の分類基準
～日常診療における重要性～

安 岡 秀 剛*

内 容 紹 介

強皮症（scleroderma）または全身性硬化症（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。SSc は多彩な臓器病変を伴い、重篤な臓器病変を伴う症例では予後不良である。克服のためには疾患の存在に早く気づき、早期診断を行うことが予後の改善に重要なステップである。このため診断基準や分類基準は疾患を認識する手がかりのひとつになる。そこで本稿では SSc の新分類基準について概説し、SSc の疾患概念の理解につなげたい。

は じ め に

強皮症（scleroderma）または全身性硬化症（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 と女性に多く，日本の推定患者数は 3 万人程度である。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，重篤な臓器病変を伴う症例では悪性腫瘍の予後に匹敵し，これらの克服が重要な課題である。他疾患でも同様であるが，疾患の存在に早く気づき，早期診断を行うことが予後の改善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ひとつになるが，SSc に関しては 1980 年に米国リウマチ学会（ACR）で提唱された基準が汎用されてきた。本稿では 2013 年に提唱された新分類基準について概説する。

Key words
強皮症，分類基準，線維化，微小血管障害，自己抗体

* Hidetaka Yasuoka：藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学

Ⅰ．これまでの分類基準とその欠点について

日常診療で SSc を診断するにあたり，診断基準が参考にされる。日本では 2003 年に提唱された厚生労働省 SSc 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あるため“診断”基準とされているが，海外の“分類”基準を参考に作成されており，感度と特異度を鑑みて適応すべきで，絶対的なものではない。

“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，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。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 SSc（limited cutaneous SSc）とびまん皮膚硬化型 SSc（diffuse cutaneous SSc）の分類[2]，2001 年に報告された LeRoy と Medsger による早期の症例に対する分類がある[3]。

表１　全身性硬化症（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）手指尖端の陥凹性瘢痕，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）

表２　全身性硬化症（強皮症）ACR 分類予備基準（1980 年）

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）手指尖端の陥凹性瘢痕，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 pseudosclerodermatous disorder を除外する）

（文献１より引用）

その中でも 1980 年の基準が最も汎用されてきた。この基準は簡便であることが特徴である。皮膚硬化，線維化病態が主体で構成され，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，手指尖端の陥凹性瘢痕，指腹の萎縮，肺線維症の有無について調べる。特に手指尖端の陥凹性瘢痕では指の尖端に出現する虫食い状の上皮の凹みを，指腹の萎縮では，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。しかし患者自身が訴えることは少なく，診察時に注意して観察しなければ見逃してしまうこともある。本基準の欠点は，特異度は高いものの感度が低く，特に限局皮膚硬化型 SSc の一部，早期の症例を分類できな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。

Ⅱ．新しい診断基準が策定されるまでの歴史的背景

1998 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，びまん性皮膚硬化型（dcSSc），限局皮膚硬化型（lcSSc）に分類される。この分類の重要なポイントは自然経過や予後予測が可能な点であり，さらに自己抗体，爪郭毛細血管の所見の重要性も言及されている。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

表 3　2013 ACR/EULAR 全身性硬化症（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）レイノー現象	3 点
8）強皮症関連自己抗体 （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）。

（文献 7 より引用）

ても，分類としては dcSSc となる。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「気づく」ために，皮膚硬化が肘，膝より遠位に限局していても，①レイノー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ている。

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，1998 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きと変更された。これは 1998 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，他覚的にレイノー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，レイノー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ものを early limited SSc と分類することが提唱された[3]。この基準を当てはめる際に皮膚硬化の存在は不要で，レイノー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。レイノー現象とは寒冷曝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レイノー現象とみなす。色調変化は健常部分と境界が明瞭なことが特徴である。爪郭毛細血管評価には capillaroscopy という装置が用いられるが，ルーペやダーモスコープでも観察可能である。SSc では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。

Ⅲ．爪郭毛細血管評価における capillaroscopy の存在意義

爪郭毛細血管評価は，SSc における微小血管障害をとらえることができる有用な検査である。一般的には capillaroscopy を用いるが，ダーモスコープやルーペでも観察できる。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]，また日本でも 1992 年にその重要性が指摘されていた[5]。また，2001 年にはエキスパートが限局皮膚硬化型 SSc 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]。また前述したが，同年に LeRoy と Medsger により一次性と二次性のレイノー現象を鑑別するために capillaroscopy の所見が重要であることが報告され，一次性のレイノー現象は，capilaroscopy の所見が正常，抗核抗体陰性，末梢血管疾患の兆候がないものと定義している[3]。これらの所見から，爪郭毛細血管評価を組み込むことにより感度の上昇が期待された。

Ⅳ．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，特定の内臓病変，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上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患者毎に通常 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経過中の SSc 患者で抗核抗体の種類が変わることはほとんどないことが知られている。現在 commercial base で測定できる SSc 自己抗体は，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 抗体の 4 種類である。例えば，dcSSc で抗 Scl-70 抗体陽性では間質性肺疾患（ILD）を高率に伴うが，抗 RNA ポリメラーゼ Ⅲ 抗体陽性では 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 特異自己抗体を基準に取り込むかが議論されたが，当時は一部の研究室で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。

Ⅴ．新しい分類基準について

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（欧州リウマチ学会）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]。SSc 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。この分類基準では表中の右側に記された得点の合計が 9 点以上となった症例が SSc と分類される。表中の 1）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は，その他の項目で判断する。ここに含まれる項目は，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，ILD または肺動脈性肺高血圧症，レイノー現象，そして SSc 関連自己抗体である。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。すべ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言える。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 0.91 と 0.92，1980ACR 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。

お わ り に

本稿では，SSc の新しい分類基準について概説した。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ことに留意する必要がある。しかしこれまでの基準と比較し，専門家の「診断」に近づいていることから，患者の予後の改善，早期診断と治療のため，患者の存在により早く気づくための一助となるツールとして有効に活用していただければと考える。

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 1980；**23**：581–590.

2）LeRoy EC, et al：Scleroderma（systemic sclerosis）: classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988；**15**：202–205.

3）LeRoy EC, et al：Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001；**28**：1573–1576.

4）Maricq HR, et al：Patterns of finger capillary abnormalities in connective-tissue disease by wide-field microscopy. Arthritis Rheum 1973；**16**：619-628.

5）Ihn H, et al：Clinical evaluation of scleroderma spectrum disorders using a point system. Arch Dermatol Res 1992；**284**：391-395.

6）Lonzetti LS, et al：Updating the American College of Rheumatology prelimi- nary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sen- sitivity for limited scleroderma. Arthritis Rheum 2001；**44**：735–736.

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 2013；**65**：2737-2747.