リウマチと鑑別すべき膠原病の新しい分類基準 (ACR・EULAR 新基準)

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

宮村 知也

(2015年 第16回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) の治療は生物学的製剤の登場により飛躍的に進歩し寛解が現実的なゴールとなった。寛解率を改善させるために RA の早期診断が重要視され、2010年 ACR/EULAR 新分類基準が発表された。ほぼ同時期に報告された treat to target に関する推奨、寛解基準と合わせると RA の診断、治療方針、治療目標が明確に規定され、RA と確定診断された際には、推奨される治療目標をめざし速やかに治療を開始する時代になった。

これらの分子標的とした生物学的製剤は、近年 RA のみならず他の膠原病性疾患においても応用され、優れた臨床成績を示している。しかしながら、生物学的製剤による治療はその高い有効性と同時に重篤な副作用に対する注意が必要であり、適切な症例に投与する必要がある。特に臨床研究においては対象となる患者集団の均質性や同質性が望まれ、高い特異度を有する分類基準が必要になってきた。これらの背景により、ACR/EULAR では 2010年の RA 分類基準に続き、2012年にリウマチ性多発筋痛症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、2013年に全身性強皮症の新分類基準が発表され、現在多発性筋炎・皮膚筋炎に対する新分類基準が作成中である。今回は、これら新分類基準のうち、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症について解説をする。

2. シェーグレン症候群 (SS) の ACR 分類基準 (2012年、SICCA 分類基準試案)

シェーグレン症候群 (SS) は唾液腺炎、涙腺炎を主体とし、様々な自己抗体の出現がみられる自己免疫疾患であり、涙腺および唾液腺組織におけるリンパ球浸潤と上皮細胞の破壊が病気の本態である。腺組織局所の浸潤細胞は CD4 陽性 T 細胞が主体であるが、自然免疫系や B 細胞の役割も明らかになりつつある。

SS の分類・診断基準に関してはこれまで本邦では 1999年の厚生省改定診断基準 (表 1) ¹⁾が、欧米では 2002年のアメリカ・ヨーロッパ合同班の基準 (AECG 基準) (表 2) ²⁾が広く使われてきた。特に有効な治療法がなかったため、従来の分類基準で問題は意識されていなかったが、リツキシマブなどの生物学的製剤が SS 治療に導入され、高い有効性と引き換えに重篤な副作用が出現する危険性が高まり、適格な症例への使用のために診断の正確さが必要になってきた。そのため、

表 1: シェーグレン症候群厚生省改定診断基準 (1999年)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) 口唇腺組織で 4mm ² あたり 1 focus (導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤) 以上
B) 涙腺組織で 4mm ² あたり 1 focus (導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤) 以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) 唾液腺造影で Stage I (直径 1mm 未満の小点状陰影) 以上の異常所見
B) 唾液分泌量低下 (ガム試験にて 10ml/10 分以下、またはサクソテストにて 2g/2 分以下) があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) シルマー試験で 5mm/5 分以下で、かつローズベンガル試験 (van Bijsterveld スコア) で 3 以上
B) シルマー試験で 5mm/5 分以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) 抗 Ro/SS-A 抗体陽性
B) 抗 La/SS-B 抗体陽性

以上の 4 項目中 2 項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断する。

2012年にSSの新しいACR分類基準が発表された(表3)³⁾。この分類基準はシェーグレン国際共同臨床連携(SICCA)が提案したSICCA分類基準試案をACRが承認したもので、他の疾患のACR分類基準と同様に今後の改定を前提としている。

表2: シェーグレン症候群 AECG 分類基準 (2002年)

I. 眼症状: 次の質問の少なくとも1つに同意する
1. 毎日、しつこくて、わずらわしい眼の乾きを感じる事が3ヶ月以上ありましたか?
2. 目に砂や砂利が入った感じをしたことがたびたびありましたか?
3. 1日に3回以上点眼薬を使いますか?
II. 口腔症状: 次の質問の少なくとも1つに同意する
1. 毎日口の乾きを感じる事が3ヶ月以上ありましたか?
2. 大人になって唾液腺がたびたび腫れたり、腫れ続けたりしたことがありますか?
3. 乾いた食べ物を飲み込みやすいようにたびたび飲み物を飲みますか?
III. 眼症状: 次の2つの検査のうち少なくとも1つが陽性で定義される眼病変の客観的証拠
1. 麻酔なしのシルマー試験で5mm/5分以下
2. ローゼンベンガルスコアや他の眼乾燥スコアで4以上(van Bijsterveldスコア)
IV. 組織病理: 正常に見える粘膜からの小唾液腺で、病理専門医によって診断された4mm ³ あたり1focus(正常に見える粘液腺に接し50個以上のリンパ球浸潤)以上の巣状リンパ性唾液腺炎
V. 唾液腺病変: 次の検査のうち少なくとも1つが陽性で定義される唾液腺病変の客観的証拠
1. 安静時唾液が1.5ml/15分以下
2. 耳下腺シアログラフィーで主導管に閉塞なくびまん性の腺管拡張像(斑点、空洞や破壊像)を呈する
3. 唾液腺シンチグラフィーでトレーサーの取り込み遅延、排出濃度の低下およびまたは排出遅延を呈する
VI. 自己抗体: 次の自己抗体が血清中に存在
1. 抗SS-A/Ro抗体または抗SS-B/La抗体陽性、あるいは両方とも

一二次性SSについて
潜在的に合併する疾患のない患者において下記のように一二次性SSと定義できる:
A) IV(病理組織)あるいはVI(血清学)が陽性であれば、6項目のいずれか4項目陽性
B) 4つの客観的基準(すなわちIII、IV、V、VI)のいずれか3項目陽性
二次性SSについて
潜在的に合併する疾患(たとえば明確な他の結合組織病)のある患者で、IあるいはIIが陽性でさらにIII、IV、Vのうちいずれか2つが陽性で二次性SSに対応すると考える

除外診断
1. 過去の頭頸部放射線治療、2. C型肝炎ウイルス感染、3. 後天性免疫不全症候群(AIDS)、4. 先行するリンパ腫
5. サルコイドーシス、6. 移植片対宿主病(GVHD)、7. 抗コリン剤の使用(半減期の4倍未満の時間内に)

表3: シェーグレン症候群 ACR 分類基準 (2012年、SICCA 分類基準試案)

SSを疑わせる徴候/症状を持つ症例に当てはめ、次の3つの項目のうち少なくとも2つを満たすものをSSと分類する:
1. 抗SS-A/Ro抗体およびまたは抗SS-B/La抗体陽性、または、RF陽性かつ抗核抗体価 $\geq 1:320$
2. 口唇唾液腺生検でフォーカスコア ≥ 1 focus/4mm ³ の巣状リンパ性唾液腺炎を認める
3. 眼球染色スコア ≥ 3 の乾燥性角結膜炎(ただし現在緑内障の点眼薬を使用せず、過去5年以内に角膜手術や眼瞼の形成手術を受けたことがない)

ただし以下の診断がなされているときは症状が一致したり、分類基準の検査に干渉するためSSに関する研究や治験には参加させない
1. 頭頸部の放射線治療の既往、2. C型肝炎ウイルス感染、3. 後天性免疫不全症候群(AIDS)、4. サルコイドーシス
5. アミロイドーシス、6. 移植片対宿主病(GVHD)、7. IgG4関連疾患

AECG基準の問題点は、表2におけるようにI~VIの6項目中、I眼症状、II口腔症状が自覚症状であり、客観的な基準項目でないことであった。今回の分類基準策定時の解析でも、これらの自覚症状は特異度を下げる要因であることが確認されている。試案策定の留意点は基準項目が客観的で確立された検査所見に基づくこと、検査所見は全身性の自己免疫疾患を示唆するものおよび口腔病変や眼病変と明らかに関係するものであること、基準項目が互いに診断的に等価であること、分類基準はわかりやすく特異度が高く世界のリウマチ医に

支持され、臨床研究では患者を最大限に標準化するものになることであった。分類基準策定に先立ってリウマチ科、眼科、歯科口腔外科の専門医から選出された委員が議論し評価すべき検査項目を10項目選出した（表4）。

表4：基準検査項目10候補とそれらの潜在的クラス分析（LCA）における感度と特異度

ここでは唾液分泌機能について安静時唾液が選出され、ガムテストやサクソテストによる刺激唾液については多くの施設で技術的困難のため選出されなかった。同様に唾液腺シンチグラフィも選出されなかった。その後、「データ本位的手法」として表4に選出された10

検査項目	感度(%)	特異度(%)
フォーカスコア（focus score：FS） ≥ 1	83.5	82.3
の巣状リンパ性唾液腺炎（口唇唾液腺生検）		
安静時唾液量（unstimulated whole salivary：UWS） $< 0.1\text{ml}/\text{分}$	64.6	49.7
口腔乾燥症状	87.0	6.6
眼球染色スコア（ocular staining score：OSS） ≥ 3	89.7	37.8
涙液途絶時間（tear breakup time：TBUT） < 10 秒	90.5	21.4
シルマー試験（Schirmer's test） $\leq 5\text{mm}/5$ 分	42.7	75.1
眼球乾燥症状	80.0	11.9
抗SS-A/Ro抗体およびまたは抗SS-B/La抗体陽性	83.7	91.5
RF陽性	72.3	86.4
抗核抗体 $\geq 1:320$	72.8	80.4

の基準検査項目に適合させた統計学的分類基準モデル群をゴールドスタンダードとし、潜在クラス分類（LCA）を用いて分類基準案を検証した。これにより、「FS ≥ 1 」と「抗SS-A/Roおよびまたは抗SS-B/La抗体陽性」が感度・特異度共に高い検査項目であることが示された。また、口腔乾燥症状や眼乾燥症状は感度が高くても特異度が低い結果となった。血清学的検査については、抗SS-A/Roおよびまたは抗SS-B/La抗体陽性に該当しない例におけるRFあるいは抗核抗体の陽性所見は、非特異的だがRF陽性かつ抗核抗体価高値であれば抗SS-A/Ro抗体価や抗SS-B/La抗体価に代わり自己免疫を強く表現する集団を拾い上げると判断された。上記血清学的検査3項目を1項目にまとめてSICCA分類基準試案/ACR分類基準に見る3項目が委員の合議制で選出された。その上で、分類基準試案として除外項目を加え3項目中2項目が合致することについて86%の合意で決定した。また、自己免疫疾患では臓器病変が複数合併する病態は稀ではないため、一次性や二次性という区別は無意味として廃止された。実際の検証では、LCAを基準としたときこのSICCA分類基準試案は感度96.3%、特異度83.0%であり、十分なパフォーマンスを示した。

こうしてでき上がったSICCA分類基準試案がACRに承認され、SSの2012年ACR分類基準となったが、1999年厚生省改訂診断基準や2002年のAECG基準と比べ大変シンプルで運用しやすい形となっている。ただ注意すべき点は序文にあるように健常人でなく「SSを示唆する徴候や症状がある症例に適応する」ところで、SICCAの登録条件や2002年のAECG基準のIとIIを漠然と言い換えたものである。

わが国における多施設共同研究による検証では、日本人SSおよびSS疑い患者694名を対象に医師の判断をゴールドスタンダードとした場合、2012年ACR分類基準の感度と特異度は77.5%と83.5%で、1999年厚生省改訂診断基準の79.6%と90.4%、2002年AECG基準の78.6%と90.4%に比べやや劣っていた⁴⁾。これは、医師の判断をゴールドスタンダードとしたため、我が国医師が長く1999年厚生省診断基準を使用していることに影響された可能性も示唆されている。しかし、一致度を示すkappa係数は2012年ACR分類基準と1999年厚生省改訂診断基準の間では0.74と高く、分類される患者の臨床像が近似したものを意味する。したがって、我が国での臨床研究目的では積極的に使用できそうなことがうかがわれる。

3. 全身性エリテマトーデス（SLE）のSLICC分類基準（2012年）

全身性エリテマトーデス（SLE）は全身の臓器を侵す炎症性疾患で、寛解と増悪を繰り返し、慢性の臨床経過をとる。SLEの病因はいまだ不明であるが、発症には複数の感受性遺伝子多型、低DNAメチル化やmicroRNAなどの遺伝的な因子、免疫系の機能異常、性ホルモンの関与などの患者背景に加え、ウイルス感

染や紫外線、喫煙など様々な環境因子が関与していると考えられている。SLE の臨床症状と自己抗体は、個々の症例により多様であるため診断基準もそれに応じて多岐にわたる項目が含まれている。1971 年に最初の SLE 分類予備基準がアメリカリウマチ協会から発表され、その後 1982 年に ACR として改訂された。さらに 1997 年に改訂され、抗リン脂質抗体の項目が加わり、現在も広く利用されている (表 5) ^{5,6)}。

表 5 : SLE ACR 分類基準 (1997 年改訂)

1. 頬部紅斑：鼻唇溝を避けた、頬骨隆起部の扁平あるいは隆起性の持続性紅斑
2. 円板状紅斑：斑癒着性角質性鱗屑および毛嚢角栓を伴う隆起性紅斑、陳旧性病変では萎縮性瘢痕のことがある
3. 光線過敏症：患者の病歴あるいは医師の観察による日光暴露に対する異常反応としての皮疹
4. 口腔内潰瘍：医師の観察によるもので通常無痛性、口腔もしくは鼻咽腔に出現
5. 関節炎：2 関節以上で末梢関節の圧痛・腫脹あるいは関節液貯留を認め非破壊性
6. 漿膜炎
a) 胸膜炎—確実な胸膜痛の病歴、医師による摩擦音の聴取、胸水の証明
b) 心膜炎—心電図、摩擦音あるいは心嚢液貯留の証明
7. 腎障害：：0.5g/日以上あるいは 3+以上の持続性蛋白尿、あるいは細胞性円柱
8. 神経障害
a) 痙攣発作—薬剤、代謝性（尿毒症、アシドーシス、電解質異常）を除く
b) 精神障害—薬剤、代謝性（尿毒症、アシドーシス、電解質異常）を除く
9. 血液学的異常
a) 溶血性貧血—網状赤血球増加を伴うもの
b) 白血球減少症—2 回あるいはそれ以上の測定時に 4,000/mm ³ 未満
c) リンパ球減少症—2 回あるいはそれ以上の測定時に 1,500/mm ³ 未満
d) 血小板減少症—100,000/mm ³ 未満
10. 免疫学的異常
a) 抗 2 本鎖 DNA 抗体 (native DNA に対する抗体) の異常高値
b) 抗 Sm 抗体 (Sm 核抗原に対する抗体) の存在
c) 抗リン脂質抗体陽性 (IgG または IgM 抗カルジオリピン抗体陽性、ループス抗凝固因子陽性、6 ヶ月以上にわたる血清梅毒反応の生物学的偽陽性)
11. 抗核抗体
経過中のどの時点でもよい。薬剤誘発性ループス症候群と関連することが知られる薬投与がない

上記項目のうち 4 項目以上を満たす場合、他の考えうる診断を除外の上、SLE と診断する

今回の新分類基準は ACR としてではなく、SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) グループによる新たな SLE 分類基準が提唱された (表 6) ⁷⁾。1982 年の分類基準は検証されているものの、1997 年の ACR 分類基準についての検証はされていなかったこともあり、また検査法の進歩により正確な形での分類基準が求められていた背景がある。

第 1 ステップである作成段階として、SLE とその他の疾患の 716 名の患者の診療サマリーをもとに SLICC のメンバーが診断し、80%以上のリウマチ医が SLE と判断した際に「コンセンサスを得た SLE」とみなした。SLE を分類されるための項目は、CART (classification and regression tree) 解析によりカテゴライズされた。その結果、少なくとも 1 項目以上の臨床項目と 1 項目以上の免疫項目を満たすことがきめられた。その後、分類条件の修正改善が検討され、免疫項目から抗 C1q 抗体と臨床項目から発熱やリンパ節腫脹が削除され、朝のこわばりを伴う関節の圧痛が関節炎の項目に加えられた。1997 年 ACR 分類基準では 11 項目中 4 項目以上を満たせば SLE と分類されていた。今回は新たに臨床項目から 1 項目以上、免疫項目から 1 項目以上とし、合計で 4 項目以上を満たせば SLE としている。さらにこれらの項目の有無にかかわらず腎生検においてループス腎炎に合致した所見があれば、抗核抗体が陽性、あるいは抗 ds-DNA 抗体が陽性であれば SLE に分類するとしている。ループス腎炎の所見は国際腎臓学会 (ISN) による 2003 年分類によって定められた組織分類に従う。

表6：2012年SLICCによるSLE分類基準（1）

- 臨床11項目と免疫6項目からそれぞれ1項目以上合計4項目認めればSLEと分類する
- 腎生検でSLEに合致した腎症があり抗核抗体か抗ds-DNA抗体が陽性であればSLEと分類する

臨床項目

1. 急性皮膚ループス

頬部紅斑（頬部の円板状皮疹は含まない）
 水疱性ループス Bullous lupus
 中毒性表皮壊死性ループス Toxic epidermal necrolysis variant of SLE
 斑点状丘疹 Maculopapular lupus rash
 光線過敏性ループス皮疹
 いずれも皮膚筋炎によるものは除く または
 亜急性皮膚ループス
 （瘢痕を残さない乾癬様や環状紅斑ときに炎症後の色素沈着または毛細血管拡張を伴うこともある）

2. 慢性皮膚ループス

円板状皮疹：限局性（頸部より上）あるいは全身性（頸部より上下に及ぶ）
 肥厚性（疣贅性）ループス Hypertrophic (verrucous) lupus
 ループス脂肪織炎（深在性ループス） Lupus panniculitis (profundus)
 粘膜ループス Mucosal lupus
 腫瘍性ループス Lupus erythematosus tumidus
 凍瘡様ループス Chillblains lupus
 円板状ループス/扁平苔癬の重複 Discoid lupus/lichen planus overlap

3. 口腔内潰瘍

口蓋（頬部、舌）または鼻腔潰瘍
 ただし血管炎、ベーチェット病、ヘルペスなどの感染症、炎症性腸疾患、反応性関節炎、酸性食品など他の既知の病因は除く

4. 脱毛（非瘢痕性、びまん性に薄い、あるいはもろく折れやすい毛髪）

ただし、円形脱毛症、薬剤性、鉄欠乏、男性ホルモンによる脱毛症など他の既知の病因は除く

5. 滑膜炎

滑膜炎（2か所以上で関節腫脹あるいは滑液貯留を伴う）または
 関節痛（2か所以上で圧痛があり30分以上の朝のこわばりがあるもの）

6. 漿膜炎

胸膜炎（典型的なもので1日以上持続する）または胸水または胸膜摩擦音
 心膜炎（典型的なもので1日以上持続、臥位で痛み、前かがみ座位で改善する）
 または心嚢液貯留または心膜摩擦音
 ただし感染症や尿毒症、Dressler心膜炎など他の既知の病因は除く

7. 腎障害

尿蛋白/尿クレアチニン比（あるいは24時間蛋白尿） $\geq 500\text{mg}$ または
 赤血球円柱

8. 神経障害

けいれん
 精神症状
 多発単神経炎 ただし原発性血管炎など他の既知の病因は除く
 脊髄炎
 末梢性あるいは中枢性ニューロパチー ただし原発性血管炎、感染症、糖尿病など他の既知の病因は除く
 せん妄 ただし中毒/代謝性疾患、尿毒症、薬剤性を含む他の既知の病因を除く

9. 溶血性貧血

10. 白血球減少（少なくとも1回は $4,000/\text{mm}^3$ 未満）

ただしフェルティ症候群、薬剤性、門脈圧亢進症など他の既知の病因は除く

リンパ球減少（少なくとも1回は $1,000/\text{mm}^3$ 未満）

ただしステロイド、薬剤性、感染症など他の既知の病因は除く

11. 血小板減少（少なくとも1回は $100,000/\text{mm}^3$ 未満）

ただし薬剤性、門脈圧亢進症、血栓性血小板減少性紫斑病など他の既知の病因は除く

表6：2012年SLICCによるSLE分類基準（2）

免疫項目
1. 抗核抗体：施設での基準範囲を超える
2. 抗ds-DNA抗体：施設での基準範囲を超えるあるいはELISA法では基準範囲の2倍を超える
3. 抗Sm抗体陽性
4. 抗リン脂質抗体陽性：以下のいずれか ループスアンチコアグラント陽性 生物学的偽陽性 抗カルジオリオリピン抗体（IgA、IgGあるいはIgM）中～高力価 抗β2GP1抗体陽性（IgA、IgGあるいはIgM）
5. 低補体 C3低値、C4低値、CH50低値
6. 直接クームス陽性 ただし溶血性貧血がない場合の直接クームス陽性

臨床項目として、これまで皮疹は蝶形紅斑、円板状紅斑、光線過敏症であった項目が急性と慢性の皮膚ループスに分けられそれぞれのカテゴリーの中で多様な皮疹が挙げられている。蝶形紅斑と光線過敏症は光線過敏性ループス皮疹として急性皮膚ループスの項目に含まれた。さらにこれまで項目に含まれていなかった脱毛が1つの項目として加わった。口腔内潰瘍は「通常は無痛性」という記載が削除され、口内炎を呈する他の疾患が除外項目として挙げられている。関節炎については、これまで非びらん性関節炎と定義されていたが、実際にはびらんを呈するSLE関節炎が存在するため1997年ACR基準項目の関節炎における「non-erosive」が消され、滑膜炎としている。蛋白尿はテストテープ測定ではなくスポット尿（蛋白尿/尿クレアチニン比）、あるいは畜尿測定による定量が必要となり、円柱は赤血球円柱に特定された。神経症状としてはこれまでけいれんと精神症状のみであったが、脊髄炎や末梢神経炎も加えられた。血球異常はこれまで血液学的異常として1項目であったのが、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少として独立した3項目とされた。さらに、リンパ球減少は $1,500/\text{mm}^3$ 未満であったのが $1,000/\text{mm}^3$ とされ、白血球減少とともにこれまで2回以上であったのが、少なくとも1回でもよいこととし、他の疾患を除外する条件がついた。

免疫項目としては、これまで抗核抗体が1項目と免疫異常として抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体のいずれかが陽性であれば1項目として挙げられていたが、今回は免疫項目として抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体に加え、低補体と直接クームスの項目が加わり計6項目となり、さらに少なくとも1項目が陽性であることが条件に加えられた。抗ds-DNA抗体については、測定法についても言及され、ELISA法では特異性が低いことをふまえて基準範囲の2倍を超えることとしている。抗リン脂質抗体については今回抗β2GP1抗体が加わった。直接クームス陽性については、臨床項目の溶血性貧血を満たした際には重複してカウントしないため「溶血性貧血がない場合」としている。

第2ステップとして新しい基準の検証が行われている。第1ステップの患者とは別の690名の患者で検討され、1997年ACR分類基準の感度と特異度は83%と96%であるのに対し、2012年SLICC分類基準では97%と84%であった。この差は統計学的には有意ではないが、今回のSLICC分類基準では現行のACR分類基準と比較し、より多くのSLE患者を組み込むことが可能になった。

メキシコでの検証では、SLEおよびSLE疑い患者200名を対象に医師の判断をゴールドスタンダードとした場合、2012年SLICC分類基準の感度と特異度は92%と99%で、1997年ACR分類基準の97%と99%であり、実臨床においても同等の有効性が示されている⁸⁾。今回の分類基準は、前回の改訂から15年経過しており、現行の問題点を考慮し、検査法やその他の進歩に即した、よりアップデートされたものになった。新規分類基準により早期のSLE診断が可能になるか、今後のさらなる解析が必要と考えられる。

4. 全身性強皮症 (SSc) の ACR/EULAR 分類基準 (2013 年)

強皮症 (Scleroderma) または全身性強皮症 (Systemic Sclerosis : SSc) は、皮膚および全身の内臓諸臓器の線維化、微小血管障害、自己抗体産生の 3 つを特徴とする全身性結合組織疾患である。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、特に重要な臓器病変を伴う症例は悪性腫瘍の予後にも匹敵し、これらの克服が重要な課題である。他の疾患と同様に早期診断が予後の改善のために重要な課題となっている。

SSc に関しては、欧米では 1980 年の ACR 分類基準 (表 7) ⁹⁾、本邦では 2003 年の厚生労働省強皮症調査研究班の診断基準 (表 8) ¹⁰⁾ (2010 年にさらに改訂され、自己抗体として抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が追加) が用いられてきたが、2013 年 ACR/EULAR から新規 SSc 分類基準 (表 9) ¹¹⁾ が発表された。1980 年の ACR 分類基準の特徴はその簡便さにある。含まれる項目は皮膚硬化、線維化病変が主体で構成されており、理学所見が重要である。皮膚硬化が手指を越えて手背まで及んでいればそれだけで SSc と分類できる。皮膚硬化が手指に局限している場合には、手指先端の陥凹性癬痕・指腹の委縮、または肺線維症のいずれかを認めれば SSc と診断できる。本基準の問題点は、特異度は高いものの感度が低く、自己抗体や微小血管障害の要素が含まれないため、早期の症例で基準をみたさないことが問題となっていた。一般的に専門医により SSc と診断された症例の 10~20%

表 7 : 全身性強皮症 ACR 分類基準 (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局限する皮膚硬化
2. 手指先端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の委縮
3. 両側肺基底部の線維症
大基準、あるいは小基準 2 項目以上をみ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)

表 8 : 厚生労働省強皮症調査研究班診断基準 (2003 年)

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局限する皮膚硬化
2. 手指先端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の委縮**
3. 両側肺基底部の線維症
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
(抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性、2010 年改定基準)
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
*限局性強皮症を除外する
**手指の循環障害によるもので外傷などのよるものを除く

表 9 : ACR/EULAR 全身性強皮症分類基準 (2013 年)

1. 両手における手指より近位に及ぶ皮膚硬化	9 点
2. 手指に局限する皮膚硬化 (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
指尖部潰瘍癬痕	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	3 点
(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)	
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、他の疾患によりすべ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)	

は ACR 基準を満たさないと認識されている。2003 年の厚生労働省強皮症調査研究班の診断基準は、1980 年

ACR 分類基準に準じ、自己抗体を加えたものである。その後、1988年に LeRoy らは、皮膚硬化範囲を基にした限局性皮膚硬化型強皮症 (limited cutaneous SSc:lcSSc) とびまん性皮膚硬化型強皮症 (diffuse cutaneous SSc:dcSSc) の病型分類を提唱した¹²⁾。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、自然経過や予後予測が可能とされた。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。皮膚硬化が肘や膝を越えていない dcSSc 早期例は、積極的治療の適応となるが、その特徴として 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 抗体陽性が挙げられている。さらに、2001 年の LeRoy と Medsger による早期症例での分類基準では、爪郭毛細血管の capillaroscopy の所見を加え、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症例では、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¹³⁾。

爪郭毛細血管評価は SSc の特徴の一つである微小血管障害をとらえることができる検査で、一般的には capillaroscopy を用いるが、ダーモスコープやルーペでも観察でき、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。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 ACR 基準に capillaroscopy 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¹⁴⁾。また、一次性と二次性の Raynaud 現象を鑑別するのに capillaroscopy の所見が重要であり、一次性 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されている¹³⁾。

SSc の 90% 以上で抗核抗体は陽性となり、抗核抗体の種類は特定の内臓病変や病気の進行と関連が深く、診断のみならず、病気の進行を予測するうえで重要な情報となる。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。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など、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となる。

以上の病態解明の進歩をふまえ、1980 年の ACR 分類基準は早期の SSc と lcSSc に対し感度が低かった問題を改善するため、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¹¹⁾。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、それぞれの項目について評価をした。さらに項目を絞り込み、最終的に重み付けをして表 9 に示す新しい分類基準が作成された。この分類基準では得点の合計が 9 点以上で SSc と分類される。1) の項目はこれまでの分類基準と同様に手指を越えて手背に及ぶ皮膚硬化を認めた場合は SSc と分類されるに十分であるとされ、これのみで 9 点となった。その他の項目は、手指の皮膚硬化、指尖部の皮膚病変、毛細血管拡張、爪郭毛細血管異常、間質性肺疾患または肺動脈性肺高血圧症、Raynaud 現象、SSc 関連自己抗体となる。検証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 91% と 92% であり、1980 年の ACR 分類基準の 75% と 72% を大きく上回っていた。

ノルウェイでの検証では、425 名の SSc 症例を対象としたところ、2013 年 ACR/EULAR SSc 分類基準の感度は 96% であったのに対し、1980 年 ACR 分類基準の感度は 75% であったと報告されている¹⁵⁾。また、カナダの SSc コホートでの検証では、724 名の SSc 症例を対象としたところ、2013 年 ACR/EULAR SSc 分類基準の感度は 98.3% であったのに対し、1980 年 ACR 分類基準の感度は 88.3% であったと報告されている

16)。今回の新規分類基準の特徴は **capillaroscopy** による爪郭毛細血管異常の所見が項目に追加され、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** 特異的自身抗体が加えられ、**SSc** の特徴がバランスよく反映されており、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。

5. 最後に

今回は **ACR/EULAR** から最近に発表された分類基準のうち、**SS**、**SLE**、**SSc** について述べた。いずれの基準もより早期症例の分類を目的としており、今後のこれらの疾患に対する新規生物学的製剤などの臨床試験を念頭に置いたものとなっている。今後は実臨床においても新規分類基準の適応など、さらに検討すべき課題があると考えられる。

また、2015年1月より厚生労働省の指定する難病が56疾患から110疾患に拡充された。今回の拡充に伴い **SS** は **SLE** や **SSc** と同様に指定難病となり、公費助成の対象となった。その診断については、**SS** は1999年厚生労働省改訂診断基準、**SLE** は1997年 **ACR** 分類基準、**SSc** は2010年厚生労働省強皮症調査研究班診断基準が使用され、指定医による診断書作成が必須となる。さらに、公費助成は、全症例が対象となるわけではなく、**SS** では **ESSDAI** ≥ 5 点、**SLE** では **SLEDAI** ≥ 4 点、**SSc** では最も重症度スコアの高いものが **moderate** 以上など、それぞれの疾患の重症度分類で中等症以上の症例が対象となる点に留意が必要である。詳細については厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>) に記載されているので参照いただきたい。

文献

- 1) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, et al. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol*. 2004;14(6):425-34.
- 2) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
- 3) Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475-87.
- 4) Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol*. 2013;23(2):219-25.
- 5) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
- 6) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
- 7) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
- 8) Amezcua-Guerra LM, Higuera-Ortiz V, Arteaga-García U, et al. Performance of the 2012 SLICC and the 1997 ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-life scenario. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul 29. [Epub ahead of print]
- 9) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90.
- 10) 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年改訂版
- 11) van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47.
- 12) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5.
- 13) LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573-6.
- 14) Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, 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*. 2001;44(3):735-6.
- 15) Hoffmann-Vold AM, Gunnarsson R, Garen T, et al. Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in Large, Well-defined Cohorts of SSc and Mixed Connective Tissue Disease. *J Rheumatol*. 2015;42(1):60-3.
- 16) Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, et al. The 2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Systemic Sclerosis Out-perform the 1980 Criteria. Data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep 18. [Epub ahead of print]