

51 全身性強皮症

○ 概要

1. 概要

全身性強皮症は皮膚や内臓が硬くなる変化(硬化という)を特徴とし、慢性に経過する疾患である。しかし、硬化の程度、進行などについては患者によって様々である点に注意が必要である。この観点から、全身性強皮症を大きく2つに分ける分類が国際的に広く用いられている。つまり、典型的な症状を示す「びまん皮膚硬化型全身性強皮症」と、比較的軽症型の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」に分けられている。前者は発症より5～6年以内は進行することが多いが、後者の軽症型では進行はほとんどないか、あるいは緩徐である。なお、「限局性強皮症」は皮膚のみに硬化が起こる全く別の病気であり、前述の「限局皮膚硬化型全身性強皮症」とは全く異なるものである。

2. 原因

全身性強皮症では3つの異常が病因と深く関連していると考えられているが、その病態は十分には解明されていない。(1)線維芽細胞の活性化(その結果、膠原線維が多量に産生され、皮膚や内臓の硬化が生じる)、(2)血管障害(その結果、レイノー症状や指尖部の潰瘍などが生じる)、(3)免疫異常(その結果、自己抗体が産生される)。

3. 症状

レイノー症状、皮膚硬化、その他の皮膚症状、肺線維症、強皮症腎クリーゼ、逆流性食道炎などが認められ、手指の屈曲拘縮、肺高血圧症、心外膜炎、不整脈、関節痛、筋炎、偽性イレウス、吸収不良、便秘、下痢、右心不全などが起こることがある。全身性強皮症では抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼI (Scl-70)抗体、抗U1RNP抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体などが検出される。前述した「びまん型全身性強皮症」では抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体や抗RNAポリメラーゼ抗体が検出され、一方「限局型全身性強皮症」では抗セントロメア抗体が陽性となる。

4. 治療法

現在のところ、全身性強皮症を完治させる薬剤はないが、ある程度の効果を期待できる治療法は開発されつつある。代表例として、(1)ステロイド少量内服(皮膚硬化に対して)、(2)シクロホスファミド(肺線維症に対して)、(3)プロトンポンプ阻害剤(逆流性食道炎に対して)、(4)プロスタサイクリン(血管病変に対して)、(5)ACE阻害剤(強皮症腎クリーゼに対して)、(6)エンドセリン受容体拮抗剤(肺高血圧症に対して)などが挙げられる。

5. 予後

全身性強皮症の経過を予測するとき、典型的な症状を示す「びまん型全身性強皮症」と比較的軽症型の「限局型全身性強皮症」の区別が役に立つ。「びまん型全身性強皮症」では発症5～6年以内に皮膚硬化の進行および内臓病変が出現するため、できるだけ早期に治療を開始し、内臓病変の合併や進行をできる

だけ抑えることが極めて重要である。一方、「限局皮膚硬化型全身性強皮症」では、その皮膚硬化の進行はないか、あったとしても、ごくゆっくりである。また、例外を除いて重篤な内臓病変を合併することはない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数から推計)
約 27,800 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的療法なし)
4. 長期の療養
必要(内臓病変を合併し、進行性である)
5. 診断基準
あり(現行の特定疾患治療研究事業のものから診断基準 2010 年(新)に改訂)
6. 重症度分類
強皮症の重症度分類を用いて、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものが moderate 以上の患者を助成の対象とする。

○ 情報提供元

「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班」

研究代表者 東京大学医学部附属病院皮膚科・皮膚光線レーザー科 教授 佐藤伸一

<診断基準>

全身性強皮症・診断基準 2010 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または抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

大基準、あるいは小基準1)かつ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。

<重症度分類>

本重症度指針では、①皮膚、②肺、③心臓、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものがmoderate以上の患者を助成の対象とする。

2. 全身一般

Medsker の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい。

0 (normal)	: normal
1 (mild)	: 発症前に比較して 5%~10% 未満の体重減少
2 (moderate)	: 発症前に比較して 10%~20% 未満の体重減少
3 (severe)	: 発症前に比較して 20%~30% 未満の体重減少
4 (very severe)	: 発症前に比較して 30% 以上の体重減少

除外項目：患者自身の意図的なダイエットを除く
検討項目：①貧血(ヘマトクリット)
②血小板数 ③血沈
④LDH ⑤HAQ
⑥血清 IgG 値

3) 皮膚病変に対する重症度分類

以上より、以下のような皮膚病変に対する重症度分類を提案する (endstage は very severe に置き換えた)。

	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
TSS* =	0	1-9	10-19	20-29	30+

*modified Rodnan total skin thickness score (TSS)

注：臨床的に浮腫（いわゆる指圧痕を残す浮腫を除く）と硬化を区別することは困難であるので、浮腫によると考えられる皮膚硬化も TSS にカウントする。この場合には「浮腫あり」と付記しておくことで治療による反応性をみる際などの参考になる。

Modified Rodnan's total skin thickness score の計算方法

(右)				(左)					
手指	0	1	2	3	手指	0	1	2	3
手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
前腕	0	1	2	3	前腕	0	1	2	3
上腕	0	1	2	3	上腕	0	1	2	3
					顔	0	1	2	3
					前胸部	0	1	2	3
					腹部	0	1	2	3
大腿	0	1	2	3	大腿	0	1	2	3
下腿	0	1	2	3	下腿	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3

合計 (m-Rodnan TSS) _____

4. 肺臓

SSc に伴う代表的な肺病変として間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症とも呼ばれる）と肺高血圧症がある。両者は基本的に独立した病態だが、多くの患者で併存する。そのために重症度判定の際にそれら寄与度を分類し難い場合もある。その際には % VC / % DLco 比が参考となる。1.4 を越える場合は肺高血圧症優位を示唆する。

1) 間質性肺疾患

0 (normal)	画像上肺の間質性変化なし
1 (mild)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC \geq 80%
2 (moderate)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC 65-79%
3 (severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC 50-64%
4 (very severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ % VC < 50% または酸素吸入療法

間質性変化の検出は胸部 X 線または CT によるが、胸部 X 線で有意な間質性変化を認めない場合でも CT での確認が推奨される。

5. 消化管

A. 上部消化管病変

0. (normal)	正常
1. (mild)	食道下部蠕動低下（自覚症状なし）
2. (moderate)	胃食道逆流症（GERD）
3. (severe)	逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
4. (very severe)	食道狭窄による嚥下困難

B. 下部消化管病変

0. (normal)	正常
1. (mild)	自覚症状を伴う腸管病変（抗菌薬服用を要しない）
2. (moderate)	抗菌薬の服用が腸内細菌過剰増殖のため必要
3. (severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸閉塞の既往
4. (very severe)	中心静脈栄養療法が必要

6. 腎臓

以下の SSc に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する。

1) 高血圧性腎障害

強皮症腎クリーゼ

2) 正常血圧腎障害

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連糸球体腎炎

溶血性尿毒症症候群

上記の腎障害に共通した重症度分類

0 (normal)	正常
1 (mild)	血清クレアチニン 0.9～1.2 mg/dl または 尿蛋白 1～2+
2 (moderate)	血清クレアチニン 1.3～2.9 mg/dl または 尿蛋白 3～4+
3 (severe)	血清クレアチニン 3 mg/dl 以上
4 (very severe)	血液透析が必要

7. 心臓

重症度	心電図	心超音波	自覚症状
0 (normal)	正常範囲	50<EF	特になし
1 (mild)	薬物治療を要しない不整脈、伝動異常	45<EF<50	NYHA I 度
2 (moderate)	治療を要する不整脈、伝動異常	40<EF<45	NYHA II 度
3 (severe)	ペースメーカーの適応	EF<40	NYHA III 度
4 (very severe)			NYHA IV 度

NYHA 分類：

- I 安静時に症状無く、日常生活の制限もない。
- II 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に軽度の制限がある。
- III 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に高度の制限がある。
- IV 苦痛無しにいかなる日常生活もできない。安静時に症状を有する場合もある。

8. 関節

- 1) 左右の手首関節、肘関節、膝関節（合計6関節）の可動域を角度計により測定し、性状可動域の何%に当たるかを求めてポイントをつける。

各関節の正常可動域：手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

ポイント	可動域 (%)
0	95% 以上
1	75% 以上～95% 未満
2	50% 以上～75% 未満
3	25% 以上～50% 未満
4	25% 未満

2) 次に各関節のポイントを合計して重症度を決定する。

重症度	合計ポイント
0 (normal)	0
1 (mild)	1~3
2 (moderate)	4~7
3 (severe)	8 以上

注意事項：可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

9. 血管

0 (normal)	normal
1 (mild)	Raynaud's phenomenon
2 (moderate)	digital pitting ulcers
3 (severe)	other skin ulcerations
4 (very severe)	digital gangrene

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。