

# マルホ皮膚科セミナー

2021年2月22日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ②」

会頭特別企画3 全身性強皮症の診断、必要な検査」

金沢大学 皮膚科  
教授 松下 貴史

## はじめに

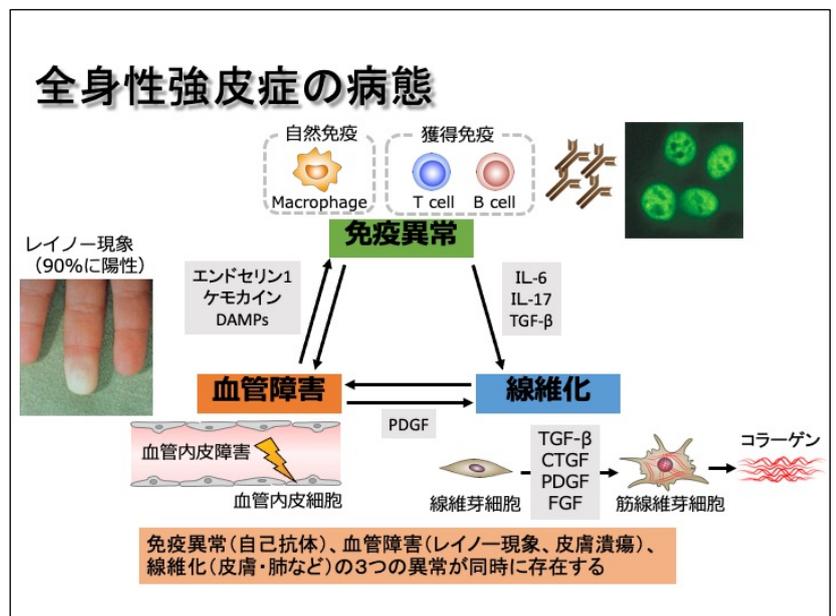
全身性強皮症は皮膚、内臓諸臓器の線維化を特徴とする膠原病です。組織障害が徐々に蓄積し、重篤な多臓器障害へと至るため、早期の診断・治療開始が必要であります。

## 強皮症の病態

この強皮症の病態ですが、免疫異常、血管障害、線維化の3つの異常が同時に認められる疾患で、この3徴候の理解が診断や治療法において重要であります。

免疫異常では、マクロファージなどによる自然免疫、およびT細胞、B細胞による獲得免疫、双方における異常が報告されています。これら免疫担当細胞が線維化を促進するサイトカインであるTGFβやIL-6などを産生します。さらに、B細胞から自己抗体が産生され、約90%の患者に抗核抗体が陽性となります。

線維化は線維芽細胞が前述の線維化促進サイトカインからの刺激を受け、筋線維芽細胞に分化・増殖し、コラーゲンの過剰産生・蓄積により生じます。皮膚硬化および間質性肺



疾患が代表的な線維化病変であり、強皮症の重症度を左右する重要な臓器病変です。

また血管障害では、レイノー現象、指尖潰瘍、壊死、肺高血圧症などがみられます。爪郭部ではこの血管障害が早期から観察され、肉眼でも爪上皮出血点、NFBがみられます。デルマトスコープを用いて拡大すると後爪郭の血管の異常も観察が出来ます。正常では後爪郭の毛細血管が規則正しく配列されていますが、強皮症では、毛細血管の配列の乱れ、血管拡張、血管が消失してしまった無血管領域、NFBがみられ、これらは次に説明する強皮症の診断基準にも含まれる重要な所見であります。



### 診断基準

次に診断基準についてです。強皮症の診断は2013年ACR/EULAR新分類基準が主に使用されます。近位皮膚硬化、手指皮膚硬化、指尖部病変、毛細血管拡張症、爪郭部毛細血管異常、肺高血圧症/間質性肺疾患、レイノー(Raynaud)現象、強皮症特異抗体の8項目の各スコアを合計し9点以上で強皮症と診断します。

皮膚硬化がMP関節を超えて認める場合、9点となり、その時点で強皮症と診断できます。皮膚硬化を認めなく

ても、毛細血管拡張、爪郭部毛細血管異常、レイノー現象、特異抗体などの組み合わせによって9点以上となり、早期の診断が可能となります。

### 2013 ACR/EULAR新分類基準

Item	Sub-item	Score
近位皮膚硬化(MP関節より中枢)		9
手指皮膚硬化	腫脹のみ	2
	強指症(PIP-MP関節間の皮膚硬化)	4
指尖部病変	潰瘍	2
	陥凹性瘢痕	3
毛細血管拡張症		2
爪郭部毛細血管異常		2
肺高血圧症/間質性肺疾患		2
レイノー現象(2相性/3相性)		3
強皮症特異抗体	抗セントロマー抗体、抗トポイソメラーゼI抗体 抗RNA polymerase III抗体	3

• 判定: 9点以上で全身性強皮症と分類

高い感度(91%)と特異度(92%)

van den Hoogen F et al: Arthritis Rheum. 2013 65(11):2737-47/Ann Rheum Dis. 2013 72(11):1747-55.

### 病型分類と自己抗体

次に病型分類と自己抗体についてです。強皮症は、皮膚硬化の範囲により limited cutaneous SSc (lcSSc)と diffuse cutaneous SSc(dcSSc)に大別されます。皮膚硬化が肘、膝関節より末梢に局限する症例をlcSScとし、肘、膝関節をこえて中枢に及ぶ症例を

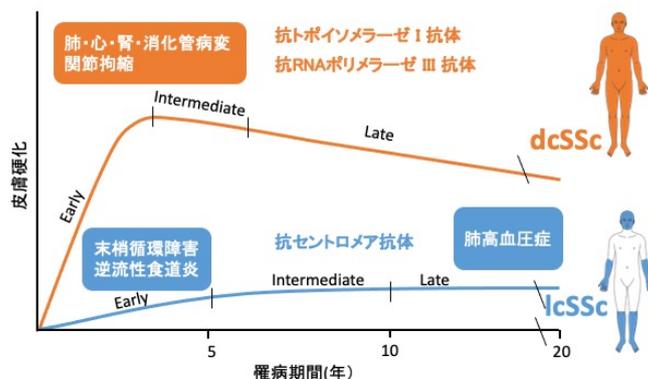
dcSSc と分類します。顔面に皮膚硬化を認める場合でも、皮膚硬化が肘関節までに留まる場合は lcSSc とします。

各病型別の臨床経過も特徴があり、lcSSc ではレイノー現象や逆流性食道炎などの症状が問題となりますが、皮膚硬化は、ほとんど進行しないことが多いです。しかしながら、長期経過で肺高血圧症を合併することがあるので注意が必要です。

一方、dcSSc では発症早期に、皮膚硬化の進行、間質性肺疾患、腎クリーゼが見られることがあります。抗体をみると、lcSSc の代表的抗体は抗セントロメア抗体で、dcSSc は抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体であります。このように抗体によって、病型の予測が可能であります。

## 病型分類 diffuse cutaneous SSc vs limited cutaneous SSc

LeRoy, E. C. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 15, 202-205 (1988).



### 強皮症診療の実際の流れ

次に強皮症診療の実際の流れについて説明させていただきます。強皮症の診察では、多彩な症状をもれなく捉えることが必要であります。

まず、問診では、レイノー現象や胸焼けの有無を聞きます。診察中にレイノー現象をみることはほとんどありませんので、患者にレイノー現象の写真を見てもらって、同じような症状が発作的に出現しているかを問診により判断します。

また視診では、手指の腫脹、指尖部の病変などを確認します。さらに、触診にて全身の皮膚硬化を測定します。

2013年 ACR/EULAR 新分類基準を参照しながら、指の皮膚硬化、爪郭部毛細血管異常、レイノー現象などが確認されれば、たとえ採血結果が出ていなくても強皮症と診断可能であります。

以上より、強皮症と診断ないしは、強皮症が強く疑われる際に、入院にて全身精査を行います。

### 初診時の採血項目

初診時の採血項目ですが、血算・生化に加え、間質性肺炎のマーカーである KL-6、SP-D も測定します。

### 採血項目(初診時)

血算 生化	抗核抗体(蛍光抗体法) 抗Scl-70抗体 抗セントロメア抗体	抗SS-A抗体 抗SS-B抗体 抗Mit抗体M2分画
KL-6 SP-D	抗RNAポリメラーゼ3抗体 抗RNP抗体 抗Sm抗体	抗ARS抗体 抗CCP抗体 CA-RF精密 MPO-ANCA
HBsAg HBsAb HBcAb HCV-Ab β-D-グルカン 結核菌INF-γ (ELISPOT)	抗ss-DNA抗体 抗ds-DNA抗体	抗カルジオリピン抗体 抗カルジオリピンβ2GPI抗体 ループスアンチコアグulant

自己抗体は、強皮症特異抗体のみならず強皮症とオーバーラップしやすい他の膠原病の自己抗体や、抗リン脂質抗体を同時に測定いたします。

さらに、免疫抑制剤使用の可能性もありますので、ELISPOTも含めた感染症のスクリーニングも行います。

## 初回検査入院

強皮症の初回検査入院の目的は、内臓病変の評価であります。消化管、肺、心臓、腎臓病変について無症状でも必ず評価を行います。

具体的な検査内容ですが、消化管病変では、食道シンチや消化管内視鏡検査を行います。また、肺病変の評価は必ず胸部 HRCT にて評価を行います。心病変では、心エコーで推定右室圧測定や6分間歩行などの精査、腎臓もクレアチンクリアランスなどで評価を行います。

さらに自己抗体検査で抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性であれば悪性腫瘍を高率に合併しますので、悪性腫瘍のスクリーニングを入念に行います。

特に女性では乳癌の合併が多く報告されておりますので、追加検査を行ってください。また抗ミトコンドリア抗体が陽性であれば PBC の合併の有無を精査し、抗リン脂質抗体が陽性であれば血栓症の有無につき、頭部 MRI や下肢静脈エコーなどの検査を追加で行うことが必要となります。

## まとめ

強皮症は新分類基準を用いて早期に正確に診断することが重要であります。また、強皮症の特異抗体は診断のみならず、病型分類、経過の予測、治療方針決定に有用であります。初回検査入院を行い、全身の内臓病変の評価を行い、もし間質性肺疾患などを合併しているようであれば早期に適切な治療を行うことが必要となります。

