



2023年10月9日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ②

教育講演 2-2 「強皮症の皮膚硬化」

金沢大学 皮膚科  
教授 松下 貴史

はじめに

全身性強皮症は自己免疫を背景に皮膚や内臓の線維化をきたす膠原病であります。特に皮膚硬化は強皮症の疾患概念の中核をなす主要な症状であります。本稿では、この皮膚硬化についてお話しします。

全身性強皮症の病型分類と自己抗体 (図1)

全身性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<sup>1)</sup>。皮膚硬化が肘・膝関節より末梢に限局するものをlcSScと分類し、これが肘・膝関節より中枢に及ぶものをdcSScと分類いたします。顔面に皮膚硬化を認めた場合でも、肘・膝関節より末梢にとどまる場合はlcSScと定義いたします。この分類により、その後の臨床経過をある程度予測することができます。lcSScの場合は皮膚硬化が経過でほとんど進行せず、また内臓病変の合併も逆流性食道炎など比較的軽度



	特異抗体	ANA pattern	臨床症状
<b>dcSSc</b> 	<b>Diffuse cutaneous SSc</b>		
	抗トポイソメラーゼ I抗体	Speckled, Homo	間質性肺疾患
	抗RNA polymerase III抗体	Speckled	腎クリーゼ
	抗U3RNP抗体	Nucleolar	肺高血圧症
	抗RuvBL1/2抗体	Speckled	筋炎
<b>lcSSc</b> 	<b>Limited cutaneous SSc</b>		
	抗セントロメア抗体	Discrete-speckled	肺高血圧症
	抗U1RNP抗体	Speckled	肺高血圧症
	抗Th/To抗体	Nucleolar	間質性肺疾患
	抗セントリオール抗体	中心体	肺高血圧症

図1: 全身性強皮症の病型分類と自己抗体

のものが多く、重篤な合併症はほとんど認めません。しかしながら、10年20年の長期経過で肺高血圧症を合併してくることがありますので、この点は注意が必要となります。一方、dcSScは発症早期で皮膚硬化が進行し、さらにその皮膚硬化が進行するときに、肺・心臓・腎臓病変などを合併することがありますので、早期の治療介入が必要となってきます。さらに、このlcSSc, dcSScの病型分類を自己抗体である程度予測することができます。抗セントロメア抗体はlcSScに認めることが多く、また抗トポイソメラーゼ I (Scl-70)抗体や抗RNAポリメラーゼ III抗体は、dcSScで認めることが多いことが知られております。また、これら3つの自己抗体以外にも強皮症では様々な自己抗体が陽性となります。抗トポイソメラーゼ I抗体、抗RNAポリメラーゼ III抗体に加え、抗U3RNP抗体や抗RuvBL1/2抗体はdcSScの表現系をとることが多いことが知られております。また抗セントロメア抗体に加え、抗U1RNP抗体、抗Th/To抗体はlcSScの表現形をとります。さらに抗トポイソメラーゼ I抗体陽性であれば内臓病変として間質性肺疾患を高率に合併し、抗RNAポリメラーゼ III抗体であれば腎クリーゼや悪性腫瘍を高率に合併するように、各自己抗体と内臓病変の相関も知られております (図1)。

## 全身性強皮症の診断 (図2)

全身性強皮症の診断は、2013年に発表されたACR/EULAR新分類基準が国際的にも広く使用されています<sup>2)</sup>。この基準は手指の皮膚硬化、近位皮膚硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管異常、指尖部潰瘍・指尖部陥凹性瘢痕、毛細血管拡張、間質性肺疾患・肺高血圧症、強皮症特異抗体の各スコアを合計して9点以上で全身性強皮症と分類する基準であります。皮膚硬化に関しては指の皮膚硬化と、近位皮膚硬化が基準に入っており

ます。全身性強皮症は必ず指から皮膚硬化が始まりますが、皮膚硬化がない前段階では指の腫脹がみられ、その場合はスコア2点となります。自覚症状でも指輪が取りにくくなったという様な症状を患者さんから訴えられることがあります。その後、指に皮膚硬化が起こると強指症と呼ばれスコア4点となります。近位皮膚硬化は、手のMP関節を超えて手背より中枢に皮膚硬化が及んだ場合で9点となり、その時点で基準を満たすこととなります。ただし、皮膚硬化を来す類縁疾患である好酸球性筋膜炎や汎発型限局性強皮症などを

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

図2: 2013 ACR/EULAR新分類基準  
van den Hoogen F et al: Arthritis Rheum. 2013 65:2737-47より引用改変。

鑑別することが臨床的に重要であります。これらの疾患を鑑別するポイントとしては、全身性強皮症では指から必ず皮膚硬化が起こることです。

## 皮膚硬化の評価方法

皮膚硬化の評価は **modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)** が国際的にも広く用いられております<sup>3)</sup>。この mRSS は、検者間の変動、つまり別の人がスコアを取っても変動が **25%以内**に収まり、また同一の検者が測定した場合には変動が **12%**であることが報告されており<sup>4)</sup>、再現性の高い評価法であることが認められています。ただ検者が変わると、少しばらつきが出てきますので、同一の検者で経時的に測定を行うことがより重要となってきます。測定方法は、体表を 17 の部位に分けて、各部分の皮膚をつまんでスコア 0 から 3 まで評価を行い、

合計点で表します。実際にそのスコアのとり方がありますが、指でつまんで取る方法にも、2段階つまみ法など、いくつか方法があります。本稿では全身性強皮症の臨床治験のために標準化された方法を説明します(図3)<sup>5)</sup>。スコア 0 は正常な状態であり、2本の指でつまんだときに皮膚に厚みがなく、小皺を作ることができる状態です。スコア 1 は皮膚硬化が軽度であり、皮膚に厚みを感じるが、小皺を作ることができる状態です。スコア 2 となると皮膚硬化が中等度であり、つまみ上げづらくなり、小皺もつくること出来なくなります。さらに、スコア 3 は皮膚硬化が高度となり皮膚を全くつまみ上げられない状態です。次に、同一の領域(例えば前腕)で点数が異なるときに、どのスコアを取るべきか悩むときが

	皮膚硬化	2本の指でつまんだときの所見
スコア0	なし	皮膚に厚みがなく、小皺を作ることができる
スコア1	軽度	皮膚に厚みを感じるが、小皺を作ることができる
スコア2	中等度	つまみ上げづらく、小皺を認めない
スコア3	高度	皮膚をつまみ上げられない

スコア0



Figure 3. No skin thickness appreciated

スコア1



Mild skin thickness: easily able to detect a thickened skin fold between 2 fingers

スコア2



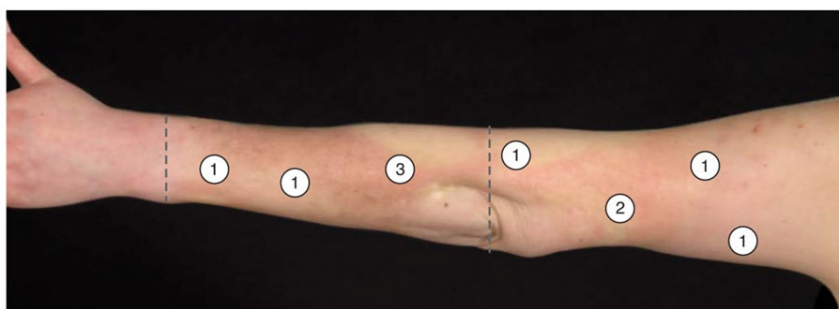
Moderate skin thickness: difficulty in making a skin fold and unable to appreciate fine wrinkles

スコア3



Severe skin thickness: inability to make skin fold between 2 fingers

図3: 皮膚硬化の評価方法①: 2本の指(拇指と示指 or 両拇指)でつまみ評価する  
Khanna D, et al. J Scleroderma Relat Disord. 2017 2:11-18より引用改変



最大スコア法 : 前腕 3                      上腕 2  
代表スコア法 : 前腕 1                      上腕 1  
平均スコア法 : 前腕 2                      上腕 1

図4: 皮膚硬化の評価方法②: 同一領域で点数が異なるとき、どのスコアをとるか?  
Khanna D, et al. J Scleroderma Relat Disord. 2017 2:11-18より引用改変

あります。例えば、前腕の末梢の方は1点、中間も1点で、中枢に行くと3点の皮膚硬化を認める場合、どの点数を取るかということです(図4)。その点数の取り方には、最大スコア法、代表スコア法、平均スコア法があり、最大スコア法の場合、スコア3となります。一方、代表スコア法では、1点、1点、3点と、1点の場所が多いので、代表スコアが1点となります。また平均スコア法では、2点となり、各スコア法により全く点数が異なります(図4)。臨床治験では最大スコア法は皮膚硬化の変化に対する感度が鈍いため、より変化を鋭敏に反映する代表スコア法ないしは平均スコア法が推奨されております。

## 皮膚硬化の治療

皮膚硬化の各薬剤の効果についてまとめられた図を提示します

(図5)。各円の大きさは治療の効果がサンプル数と標準偏差も考慮されて記載されており、さらに縦軸がmRSSの変化になります。つまり下の方が皮膚硬化の改善が期待できることとなります。この結果をみると、Tocilizumab(アクテムラ®)のmRSSの変化が約-3点、MMF(セルセプト®)が約-5点、Rituximab(リツキサ

ン®)が約-6点、Cyclophosphamide(エンドキサン®)が約-9点、AHSCT(自家造血幹細胞移植)が約-20点となっております。自家造血幹細胞移植が最も皮膚硬化に対する有効性が高い治療法であります、本邦においては施行している施設が限られております。また本邦ではリツキサン®とエンドキサン®は保険適用となりますが、アクテムラ®、セルセプト®、自家造血幹細胞移植は保険適用外となりますので留意が必要となります。

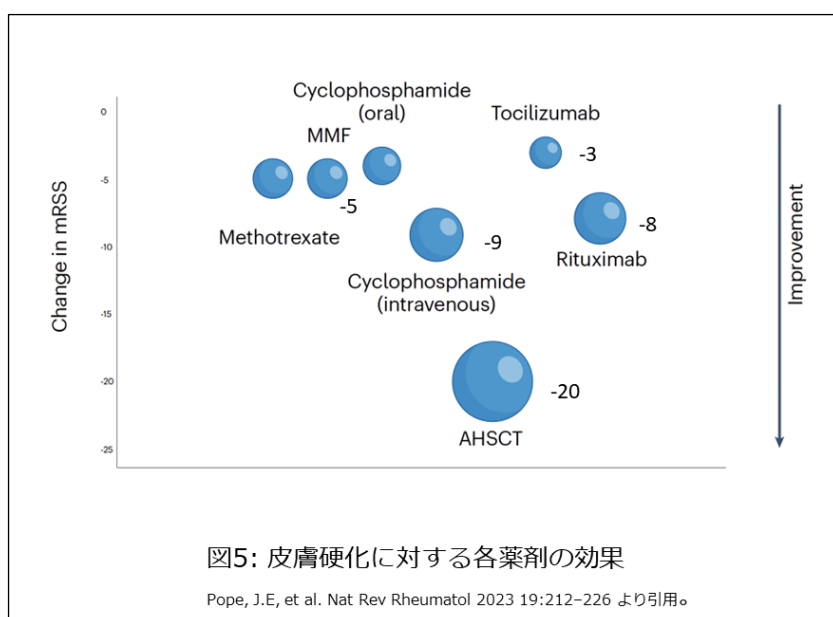


図5: 皮膚硬化に対する各薬剤の効果

Pope, J.E, et al. Nat Rev Rheumatol 2023 19:212-226 より引用。

- 1) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2).
- 2) 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).
- 3) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol.* 1993;20.

4) Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, *et al.* Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22.

5) Khanna D, Furst DE, Clements PJ, *et al.* Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2(1).

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)