2015 年 8 月 20 日放送

「第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会② シンポジウム１-３

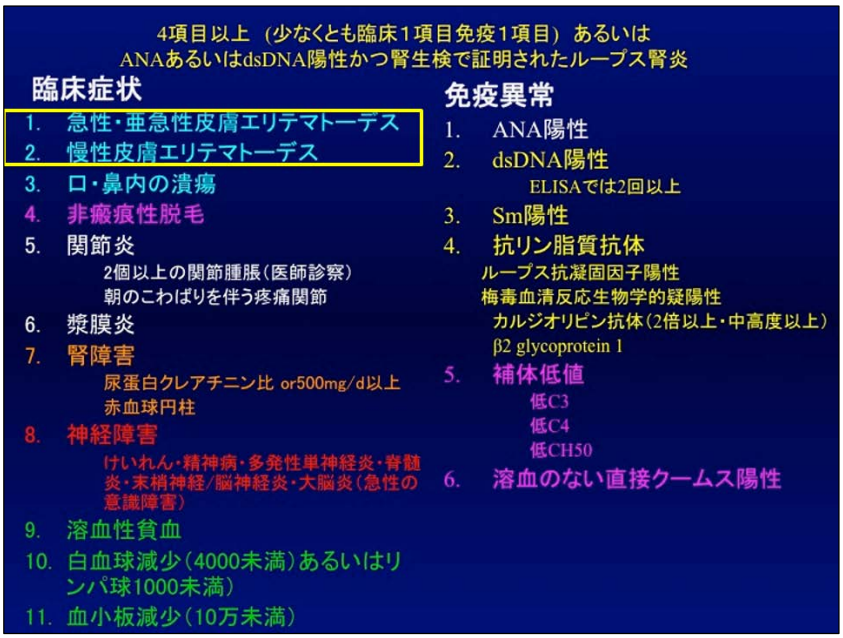
SLE の病態および治療法の進歩　最近の話題」

和歌山県立医科大学　皮膚科
教授　古川　福実

第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会で講演致しました、「全身性エリテマトーデス（SLE）の病態および治療法の進歩に関して」の中からをいくつかを紹介致します。

SLE 分類基準の改訂

2012 年に、アメリカリウマチ学会の SLE 分類基準あるいは診断基準とも呼ばれますが、これが変更されました。臨床症状、免疫異常の２つの項目に区分されています(ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677-2686)。臨床は、11 項目からなっております。特徴的なことをあげてみましょう。



皮膚症状が、急性・亜急性皮膚ループスと慢性皮膚ループスに分類されました。前者には、頬部浮腫状紅斑（ループス頬部皮疹）、水疱性ループス、SLE に伴う中毒性表皮壊死症、斑状丘疹状ループス皮疹、光線過敏に伴う皮疹、そして、亜急性皮膚ループスが含まれます。慢性皮膚ループスは、限局（頸部より上）あるいは全身（頸部ならびに頸部以下）に分布する古典的円板状

皮疹、過形成（疣贅状）ループス、ループス脂肪織炎（深在性ループス）、粘膜ループス、tumidus ループス、凍瘡様ループス、円板状ループスと扁平苔癬の合併等の皮疹が含まれます。なお、皮疹の呼称については必ずしも本邦で一般的でないものも含まれています。今後、統一されていくものと思われます。そして、皮膚粘膜関連項目として、口腔潰瘍、非瘢痕性脱毛が含まれます。この非瘢痕性脱毛が、新たに項目に加わったのが特徴ですが、最初の 1970 年の診断・分類基準に入っていましたので、元に戻ったと言うことも出来ます。光線過敏が項目からは外れていますが、急性・亜急性皮膚ループスの中に含まれています。

免疫異常の６項目では、低補体値、溶血性貧血がない場合の直接クームス陽性が新たに含まれております。

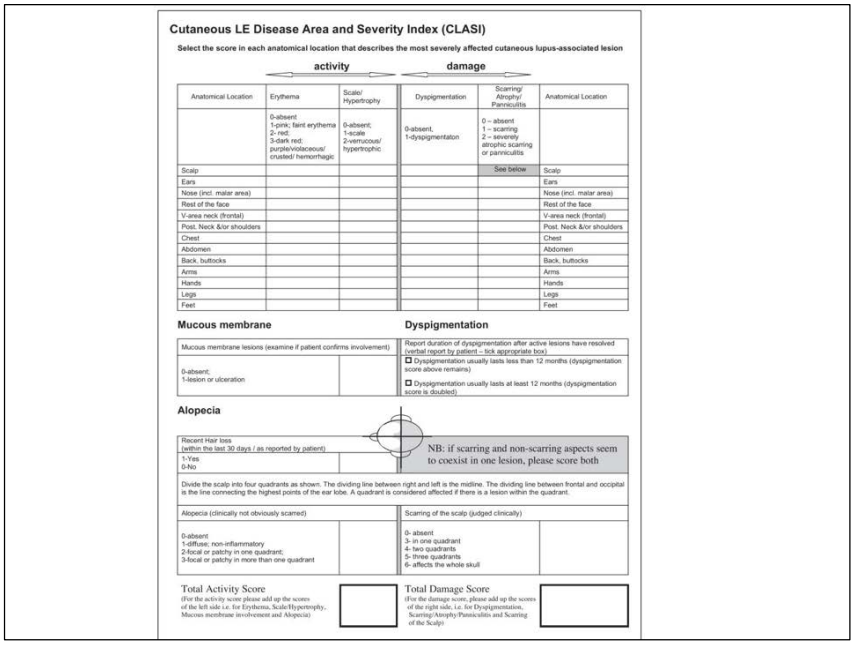
臨床 11 項目と免疫 6 項目からそれぞれ 1 項目以上、合計 4 項目で SLE と分類・診断されます。これらは、項目が同時に出現する必要はありません。また、腎生検で SLE に合致した腎症があり抗核抗体あるいは抗 dsDNA 抗体が陽性であれば SLE と分類・診断されます。

1997 年分類基準と比べると、多様な皮疹や神経症状が含まれ、免疫異常の項目を必ず一つ満たすことを条件としているのも特徴です。病因を反映させて低補体の項目が含まれ、ループス腎炎の規定を別に設けて独立させています。

臨床項目にある様々な皮疹はどのようなものか内科医には解りにくいものもあり、皮膚科医の診断が極めて大きい比重を占めます。本邦での、診断分類基準もこの 2012 年版に変更されるものと思われます。

皮膚病変の評価

アトピー性皮膚炎や乾癬には皮疹の程度を測定あるいは評価するツールがあります。ループスエリテマトーデス（LE）では、Cutaneous LE Disease Area and Severity Index（CLASI）score があります。米国の Werth 先生やドイツの Kuhn 先生らによって、その有用性が発表されました。日本人の皮疹に対してもこの score は役立つことが分りました（Ikeda T et al *J Dermatol* 2012; 39:531)。急性期の指標である活動性スコア(activity score)と、慢性期の指標である慢性病変スコア(damage score) に分けて評価できるのが特徴です。活動性スコアは「紅斑」「鱗屑・肥厚」「粘膜症状」「脱毛」の 4 項目、慢性病変ス



Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

activity			damage		
Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	Anatomical Location
	0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 – absent 1 – scarring 2 – severely atrophic scarring or panniculitis	
Scalp				See below	Scalp
Ears					Ears
Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
Rest of the face					Rest of the face
V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
Chest					Chest
Abdomen					Abdomen
Back, buttocks					Back, buttocks
Arms					Arms
Hands					Hands
Legs					Legs
Feet					Feet

Mucous membrane

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	
0-absent; 1-lesion or ulceration	

Dyspigmentation

Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)

☐ Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains)

☐ Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Alopecia

Recent Hair loss (within the last 30 days / as reported by patient) 1-Yes 0-No	NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both

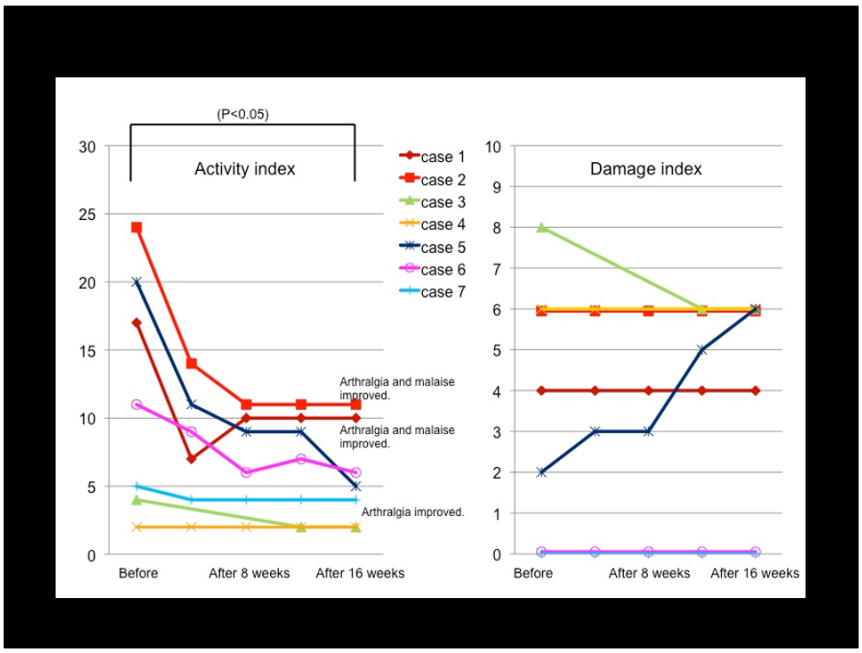
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarred)		Scarring of the scalp (judged clinically)	
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant		0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull	

Total Activity Score
(For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)

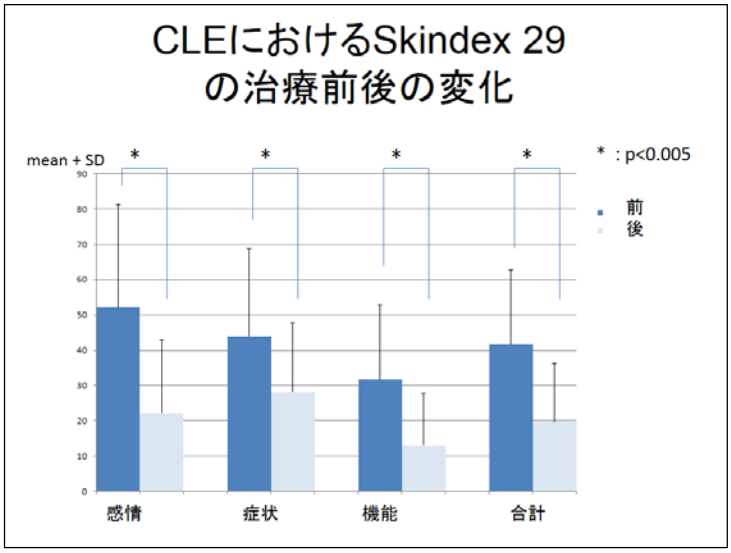
Total Damage Score
(For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)

コアは「色素異常」「瘢痕形成・萎縮・脂肪織炎」「頭部瘢痕性脱毛」の 3 項目から成り、病変の程度と拡がりを数値化したものを合算して算出します。ただし、深在性ループス、凍瘡様ループス、水疱性ループスなどの特殊型においては、CLASI での重症度評価は困難です。治療介入によって急性期の皮疹が改善すると活動性スコアは低下しますが、慢性病変スコアは一般的に上昇傾向を示します。



Quality of life (QOL)の評価

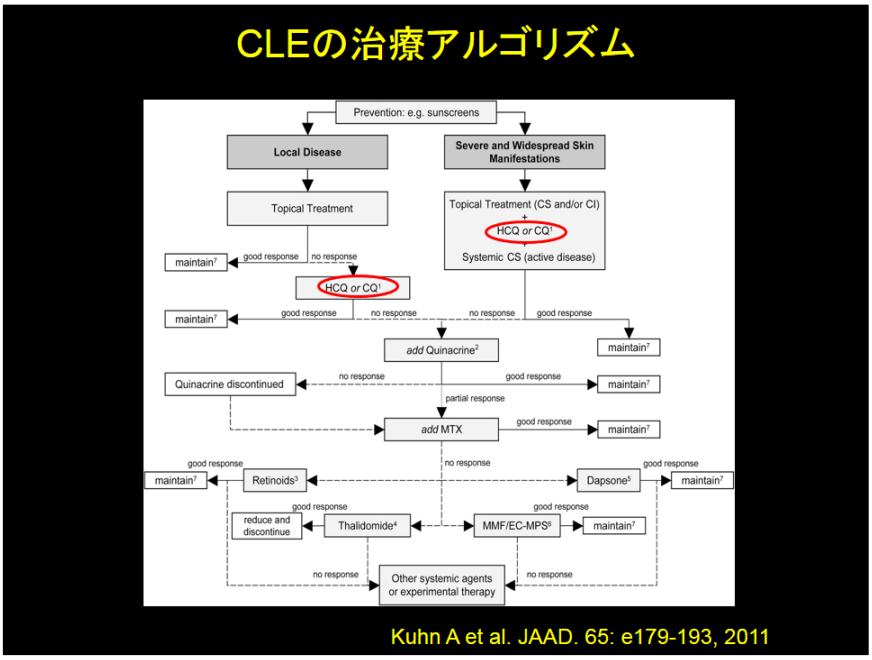
LE の皮膚症状（cutaneous lupus erythematosus; CLE)は、患者の quality of life (QOL) が大きく障害される皮膚疾患のひとつです。皮膚疾患の QOL 評価法のうち代表的な Skindex-29 は「感情」「症状」「機能」の 3 つの下位尺度で構成され、高得点であるほど QOL が障害されていることを意味します。CLE 患者は特に「感情」面での QOL 低下が目立つ傾向があること、女性の CLE 患者は男性に比し QOL が障害されやすく、その分、治療前後に QOL が劇的に改善される傾向にあります (Ishiguro M, et al. *Lupus* 2014; 23: 93)。Skindex-29 は、CLASI ともある程度相関するので、患者の QOL を見ていく上で有力で簡便なツールと思われます。



ヒドロキシクロロキンが上梓される

Cutaneous lupus erythematosus (CLE) の治療では、紅斑や急性脱毛などの activity を速やかに抑制したうえで、瘢痕や脱色素などの damage の進行を最小限にとどめる治療を選択する必要があります。この目標を達成するには、できるだけ病変に適した治療を適応する必要があり、確立した治療指針に沿った診療が求められます。

2011 年 Kuhn らは CLE の治療アルゴリズムを示しました（Kuhn A, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: e179)。CLE の再燃増悪の予防を行ったうえで、限局的な病変には局所治療を第 1 選択とし、無効時はヒドロキシクロロキンもしくはクロロキンを用います。重症もしくは播種性の皮膚病変には局所治療＋ヒドロキシクロロキンかクロロキン＋副腎皮質ステロイド全身投与（活動性に）が第 1 選択となっています。無効時には Quinacrine（キナクリン）、次いでメトトレキサートと選択し、さらにダプソン・ミコフェノール酸モフェチル・サリドマイド・レチノイドを考慮し、他の全身療法を検討します。しかし、本邦ではヒドロキシクロロキンの臨床治験は終了し、2015 年秋には上梓される予定です。



2013 年当時の CLE 治療に関する調査（第 3 回国際皮膚ループス会議　3rd ICCLE）の結果から、本邦での CLE 治療には予防や局所治療にはコンセンサスがある一方、全身療法として副腎皮質ステロイド内服以外の薬剤は積極的に選択されていない可能性が示されました。全身療法の選択肢が少ないことは難治な病変に十分な治療がしにくいことを意味します。ヒドロキシクロロキンは、不可逆的な網膜障害の出現など副作用に注意が必要ですが、従来の治療に難治性であった CLE への新たな治療選択肢として期待できます。

まとめ

2012 年に、アメリカリウマチ学会の SLE 分類基準あるいは診断基準が変更され 、皮膚病変の診断が極めて大きい比重を占める。

Cutaneous LE Disease Area and Severity Index（CLASI）score が日本の患者にも適用可能である。

患者 QOL は Skindex29 が簡便で有用。感情面の低下が目立つ傾向にあり、CLASI との相関性も認められる。

ヒドロキシクロロキンは、皮膚病変に有効性が高く、2015 年秋には上梓される。