

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2018年8月9日放送

「第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会 ④

診療ガイドライン講習会5 限局性強皮症」

東京大学大学院 皮膚科  
准教授 浅野 善英

## はじめに

既にご存知の先生方も多いかと存じますが、厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」の一環として、2016年に「限局性強皮症の診療ガイドライン」が作成されました。今回は作成の経緯も踏まえて、その内容について説明させていただきます。

さて、本事業が開始されたのは2014年ですが、当時は限局性強皮症の診断基準やエビデンスに基づく確立された治療法はなく、また、疾患認知度が低く、皮膚症状以外の合併症についてはほとんど認知されていない状況でした。そのような背景も踏まえ、診断・治療のみでなく、疾患概念・疫学・合併症などにも言及したガイドラインを作成することとなりました。

実際にガイドラインを見ていただくと、冒頭に診断基準と重症度分類が記載されています。2014年当時、本邦における限局性強皮症の疫学データは限定的でしたので、これらはいずれもエキスパートオピニオンとして作成されたものです。今後、疫学調査のデータをもとに、改訂される可能性があることを申し添えておきます。

## 診断基準

限局性強皮症の診断基準ですが、境界明瞭な皮膚硬化局面があり、かつ病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がみられ、さらに類縁疾患を除外できること、と定めら

れています。類縁疾患としては、全身性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、肥厚性癬痕、硬化性脂肪織炎が挙げられます。なお、限局性強皮症は全身性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬に合併する場合がありますので、診断に際しては注意が必要です。

| 限局性強皮症の診断基準                                  |
|--|
| 以下の三項目をすべて満たす。                               |
| ・境界明瞭な皮膚硬化局面がある                              |
| ・病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある                     |
| ・以下の疾患を除外できる(ただし、合併している場合を除く)                |
| 全身性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、(肥厚性)癬痕、硬化性脂肪織炎 |

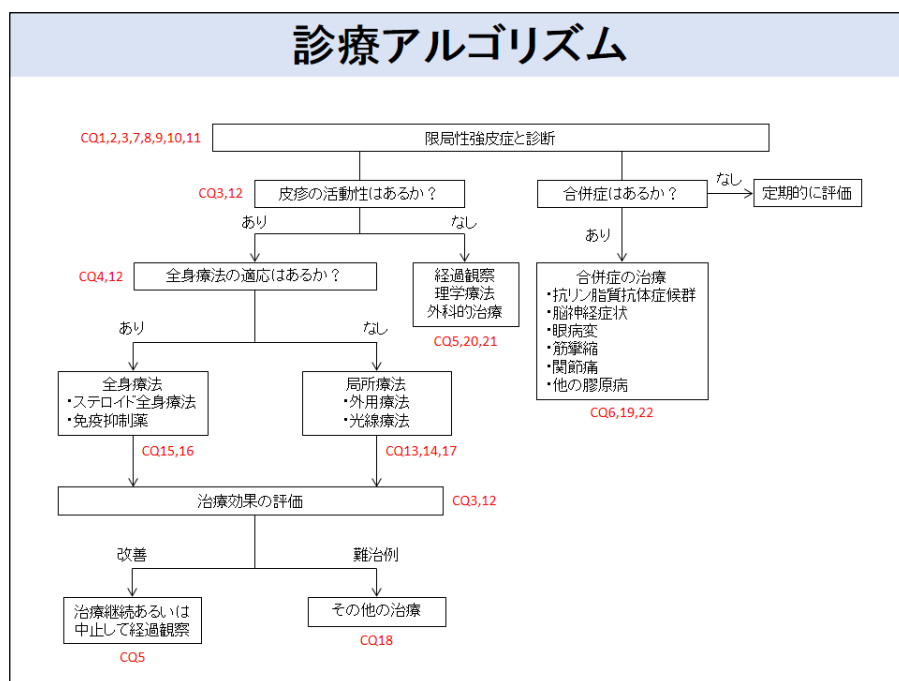
| 限局性強皮症の重症度基準   |    |
|--|----|
| 各点数を合計して2点以上のものを重症とする                                      |    |
| ・筋病変を伴うもの(画像診断あるいは血清筋酵素上昇)                                 | 2点 |
| ・関節拘縮による機能障害と伴うもの  | 2点 |
| ・患肢の成長障害を伴うもの  | 2点 |
| ・中枢神経障害を伴うもの   | 2点 |
| ・脳血管障害を伴うもの  | 2点 |
| ・皮疹が多発しているもの*  | 1点 |
| ・顔面・頭部に線状皮疹(剣創状)を伴うもの                                      | 1点 |
| ・皮疹の新生または拡大がみられるもの   | 1点 |
| *皮疹の多発とは次のように定義する  |    |
| 3cm以上の皮疹が4個以上認められるもの                                       |    |
| 全身を顔頭部、左・右上肢、体幹前面・後面、左・右下肢の7カ所に分けた場合、その2つ以上の部位に皮疹が分布しているもの |    |

### 重症度

重症度分類ですが、これは、今後、限局性強皮症が指定難病に認定されるうえで必要であるために作成されたという経緯があります。現時点では実臨床で使用することはないかと思いますが、指定難病に認定された際にはこれを参照して重症度評価をしていただくこととなります。

### 診療アルゴリズム

実臨床における診断から治療までの流れは、診療アルゴリズムとしてまとめてあります。CQは22項目あり、疾患概念・疫学・合併症から、皮膚病変および合併症の治療に至るまで、網羅されています。実臨床のどの場面で参照すべきかが診療アルゴリズムに付記されていますので、是非ともお役立ていただければと思います。



## Clinical Question

さて、具体的に CQ を見ていきたいと思えます。まず最初に、限局性強皮症の分類について CQ1 にまとめてあります。本疾患には様々な亜型があり、過去にいくつかの病型分類が提唱されていますが、CQ1 では代表的な病型分類を取り上げ、過去に提唱されてきた亜型が漏れなく記載されています。本ガイドラインでは、現在世界的に最も汎用されている欧

州小児リウマチ学会が提唱した Padua Consensus classification を用いることを推奨しています。Padua Consensus classification では5つの病型、つまり circumscribed morphea、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea、mixed morphea に分類することが提案されていますが、それぞれの特徴についてはガイドラインに記載されていますので、詳しくはそちらを参照してください。

CQ2 では限局性強皮症の皮膚病理像の特徴がまとめられています。これまで成書にはほとんど記載されてこなかった液状変性など、最新の知見や、また鑑別すべき疾患の病理組織像についてもまとめられています。

CQ3、4 では疾患活動性の指標となるバイオマーカーおよび病変の広がりの評価法について述べています。バイオマーカーについては、抗一本鎖 DNA 抗体の抗体価が疾患活動性と相関する場合があります。皮膚病変の広がりについては、造影 MRI とドップラー超音波が有用ですが、特に骨病変まで評価できる点で造影 MRI は非常に有用性が高いと言えます。また、剣創状強皮症に伴う中枢神経系の病変の評価については、MRI、CT、脳波、SPECT が有用です。

CQ5 では、限局性強皮症の自然経過について過去の知見をまとめています。一般に3 - 5年で約50%の症例で疾患活動性がなくなりますが、再燃する場合もあり、特に小児期発症の線状強皮症では再燃率が高く、長期にわたり注意深く経過をみることが重要です。

CQ6 では限局性強皮症の合併症についてまとめていますが、皮膚の下床の組織に病変

## 限局性強皮症診療ガイドライン CQ

|      |   |
|------|---|
| CQ1  | 本症はどのように分類できるか？                           |
| CQ2  | 皮膚生検は診断のために有用か？                           |
| CQ3  | 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？                  |
| CQ4  | 本症の病変の広がりへの評価に有用な画像検査は何か？                 |
| CQ5  | 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？                   |
| CQ6  | 本症の注意すべき合併症は何か？                           |
| CQ7  | 本症と限局性皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？                  |
| CQ8  | 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？                   |
| CQ9  | 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？                     |
| CQ10 | 本症とParry-Romberg症候群は同一疾患か？                |
| CQ11 | 本症と深在性エリテマトーデスの鑑別に役立つ所見は何か？               |
| CQ12 | どのような皮膚病変を治療対象とすべきか？                      |
| CQ13 | 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？                 |
| CQ14 | 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？                    |
| CQ15 | 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？               |
| CQ16 | 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？                        |
| CQ17 | 皮膚病変に対して光線療法は有用か？                         |
| CQ18 | 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・光線療法以外で有用な治療はあるか？ |
| CQ19 | 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？                         |
| CQ20 | 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対する治療は何か？                   |
| CQ21 | 顔面・頭部の皮膚病変に対して外科的治療は整容面の改善に有用か？           |
| CQ22 | 脳病変に対して有用な治療はあるか？                         |

がおよぶと、関節症状や筋症状が出現する可能性があり、剣創状強皮症では、脳病変による神経症状や眼症状を合併する場合があります。また、本症はしばしば他の自己免疫疾患を合併し、リウマチ因子陽性の場合や generalized morphea では関節炎・関節痛を伴う頻度が高くなります。限局性強皮症患者をみた場合、これらの合併症に注意が必要です。

CQ7-11 では、限局性強皮症と全身性強皮症あるいは深在性エリテマトーデスとの鑑別点がまとめられています。臨床上、特に重要なのは全身性強皮症との鑑別ですが、全身性強皮症に特徴的にみられ、かつ限局性強皮症ではみられない症状として、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管の異常、内臓病変、全身性強皮症に特異的な自己抗体が挙げられますので、これらの所見に留意して鑑別することが推奨されています。また、顔面の半分が進行性に萎縮する Parry-Romberg 症候群は剣創状強皮症との異同がしばしば議論されてきましたが、現在では Parry-Romberg 症候群の一部は linear scleroderma の一亜型と考えられています。その理由について CQ10 にまとめてありますので、詳細はガイドラインを参照してください。

治療については CQ12-18 にまとめてありますが、重要な点は、皮疹の活動性の有無により治療が異なる点です。活動性の評価には、Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance から発表された小児限局性強皮症の疾患活動性評価基準が大変有用で、小児例に限らず成人例においても適用可能です。詳細はガイドラインを参照してください。原則として、活動性のある皮膚病変には局所療法・全身療法による治療を行うことが推奨され、活動性のない皮膚病変に対しては、機能障害や整容的問題に対して理学療法や外科的治療が選択肢となります。活動性のある皮膚病変への局所療法ですが、エビデンスレベルに基づき、タクロリムス外用薬が推奨されており、副腎皮質ステロイド外用薬は治療の選択肢として提案されています。活動性のある皮膚病変の全身療法としては、ステロイド全身療法が推奨されており、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法、メソトレキサート単独、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルも治療の選択肢となります。光線療法は circumscribed morphea に対してエビデンスが集積されており、UVA1、broad band

#### Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)が 発表した小児限局性強皮症の疾患活動性評価基準

- ★ 3カ月以内の新規病変の出現あるいは既存病変の拡大(医師が確認)
- ★ 中等度から高度の紅斑(ライラック輪を含む)あるいは紫色調変化
- ★ 進行性の深部病変の存在(臨床所見, 臨床写真, MRI あるいは超音波で確認)

のいずれか1つを満たすか、あるいは、

- ★ 3カ月以内の新規病変の出現あるいは既存病変の拡大(患者による報告, 初診時のみ)
- ★ 皮膚温上昇
- ★ 淡い紅斑
- ★ 病変部辺縁の中等度から高度の浸潤
- ★ 頭髮, 眉毛, 睫毛の脱毛の進行(医師による確認)
- ★ CKの上昇(本症以外の病態によるものを除く)
- ★ 活動性を示唆する病理組織所見

のうちいずれか2つ以上を満たす場合に活動性ありと判断する。

小児の限局性強皮症を対象として作成された基準だが、成人例にも適用可能であり、実臨床ではこの基準を参考にして疾患活動性を評価するとよい。

UVA、PUVA、narrow band UVB が治療の選択肢となります。その他にも限局性強皮症には様々な治療が試みられていますが、症例報告レベルのものも含めてまとめているので、詳細はガイドラインを参照してください。

最後に、CQ19-22 で合併症に対する治療をまとめています。深在性病変を伴いやすい linear scleroderma では、しばしば筋痙攣を伴いますが、抗痙攣薬が選択肢の一つとなり、特に頭頸部ではボツリヌス毒素局注も選択肢の一つとなります。関節病変ですが、皮膚病変と同様に活動性のある病変には全身療法が推奨され、活動性のない病変には理学療法が選択肢の一つとなります。また、活動性のある関節病変に外科的治療を行うと悪化する可能性があるため、活動性がある場合は外科的治療を控える必要があります。剣創状強皮症では整容面の改善を目的として外科的治療が検討される場合がありますが、この場合も同様に、疾患活動性が十分落ち着いている病変に対しては外科的治療が選択肢の一つとなりますが、活動性のある病変には外科的治療は控える必要があります。中枢神経病変ですが、軽症のてんかん発作には抗てんかん薬が推奨され、中等症以上のてんかんに対してはステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用が選択肢の一つとなります。

以上、限局性強皮症ガイドラインの要点について概説しました。先生方の明日からの診療にお役立ただけでしたら幸いです。