

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

2017年12月7日放送

「第116回日本皮膚科学会総会 ⑤

教育講演9-1 強皮症・皮膚線維化疾患」

群馬大学大学院 皮膚科
准教授 茂木 精一郎

今回は、全身性強皮症と、同じく皮膚の硬化、線維化を来す疾患である、限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、そして硬化性萎縮性苔癬についてご説明いたします。

全身性強皮症

まず、全身性強皮症についてです。全身性強皮症は、①皮膚および内臓が硬くなる組織の線維化と②血管障害を来す全身性疾患であり、さらに免疫異常を背景にもつ自己免疫性疾患です。難病に指定されています。全身の線維化と血管障害によって様々な症状を呈します。

まず診断基準についてですが、2013年に米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会の新たな分類基準(2013 ACR/EURAR Classification Criteria)が提唱されました。それを受けまして、本邦でも日本皮膚科学会から2016年に新たな診断基準が作成されました。

大基準として、両側性の手指を超える皮膚硬化があり、これが認められれば確定診断となります。手指に限局して皮膚硬化が見られる場合は、以下の4項目のうち、1つを満たせば強皮症の診断となります。1つ目は爪郭部毛細血管異常、2つ目は、手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指尖潰瘍、3つ目は両側下肺野の間質性陰影、そして、4つ目は自己抗体である、抗トポイソメラーゼ I 抗体(Sc1-70)抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性となることです。

今回の新しい診断基準では、爪郭部毛細血管異常が追加となりました。診断基準のうち、3項目は手指に関する所見であり、強皮症の診察においては、手をよく観察することが重要です。

強皮症を診察する2つのポイントとして、皮膚硬化を調べるとこと、血管障害を調べることが挙げられます。

本症の最も特徴的な皮膚所見として、四肢末端から中枢に向かって左右対称性に進行する皮膚硬化が挙げられます。皮膚硬化は「浮腫期」、「硬化期」、「萎縮期」という経過をとります。早期では手指の浮腫性腫脹がみられます。「硬い」というイメージを持って診察すると見逃すことも多いです。早期病変は「つまみにくい」「腫れぼったい」「むくみ」というイメージを持って問診・触診してください。しかし、手指の浮腫は関節リウマチの初期でもみられるため注意が必要です。「硬化期」では浮腫性腫脹が次第に硬化し、四肢末端から中枢に向かって進行します。皮膚は光沢を帯び、皮溝、皮丘は消失し、色素沈着や色素脱失を伴います。

強皮症は、皮膚硬化が手指、手背や前腕にとどまる限局皮膚硬化型 limited cutaneous type (lcSSc)と肘を超えて中枢側へと及ぶびまん性皮膚硬化型 diffuse cutaneous type (dcSSc)に分類されます。一般にびまん性皮膚硬化型は限局皮膚硬化型に比べて、内臓病変の合併が多くみられます。限局皮膚硬化型とびまん性皮膚硬化型では臨床の経過が異なり、おおよその経過を予測することができます。

びまん性皮膚硬化型では発症早期から皮膚硬化が進行します。5年以内に間質性肺病変、腎クリーゼ、心病変などの早期病変が出現することが多く、自己抗体では、抗トポイソメラーゼ I 抗体と抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の陽性率が高くなります。限局皮膚硬化型ではレイノー現象が数年間先行し、その後に皮膚硬化が出現します。びまん性皮膚硬化型に比べて臓器病変が少なく、あっても軽度です。発症後 10 年以上経過してから肺高血圧症を発症することがあります。自己抗体は抗セントロメア抗体の陽性率が高いです。

次に血管障害を調べるポイントですが、手指や足趾は血管病変による末梢循環障害症状を呈しやすい部位であるため詳細に観察してください。特に手の診察によって、診断、

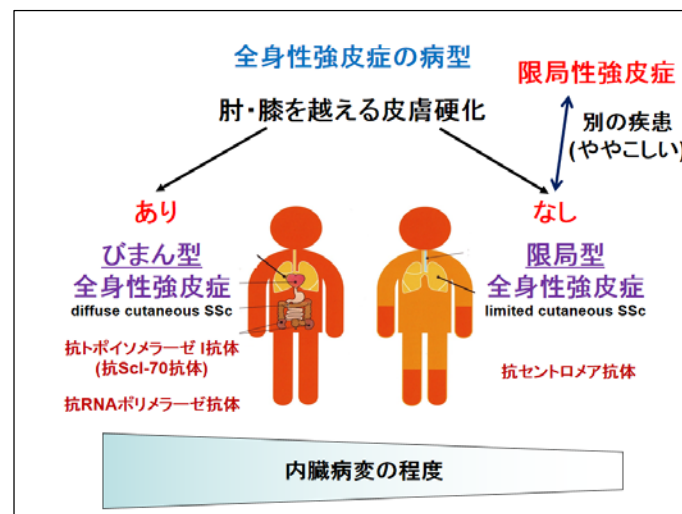
強皮症診断基準 (2016)
強皮症ガイドラインより

・**大基準** **両側性の手指を超える皮膚硬化**

・**小基準** **① 手指に限局する皮膚硬化**
② 爪郭部毛細血管異常
③ 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍
④ 両側下肺野の間質性陰影
⑤ 抗トポイソメラーゼ I 抗体 (Scl-70) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性

**手をよく観察することが重要！
(手指尖端、爪、手指、手背部)**

大基準、あるいは小基準①、および②～⑤のうち1項目以上を満たせば
全身性強皮症と判断
(限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、Werner症候群などを除外する)



病勢の評価、状態の把握に役立つ情報を数多く得ることができます。

手指、手掌に見られる血管障害を基盤とした症状として、レイノー現象、指尖部の陥凹性癍痕、爪上皮出血点、後爪郭部毛細血管拡張、爪上皮延長、指尖部潰瘍、手指末節骨短縮、毛細血管拡張、皮下石灰沈着などが挙げられます。

精査すべき臓器病変についてですが、主な合併症として、食道病変（逆流性食道炎）、腹痛、繰り返す下痢・便秘などの下部消化管病変、間質性肺炎、肺高血圧症、腎クリーゼなどが挙げられます。日常診療でこれらの合併症の有無をチェックし、疑われる場合には各専門領域の他科と協力して精査、治療を行う必要があります。

限局性強皮症

次に限局性強皮症についてご説明します。皮膚（時に、その下床も）が部分的に硬化する疾患です。全身性強皮症との違いとして、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管異常、内臓合併症、そして、抗 TopoI 抗体などの全身性強皮症に特異的な自己抗体がないことが挙げられます。さらに、皮膚硬化が孤立していることが挙げられます。

斑状強皮症や線状強皮症、汎発型限局性強皮症などに分類されます。斑状強皮症は類円形の硬化局面を呈し、硬化局面周囲にライラックリングと呼ばれる紅斑が見られます。

線状強皮症は、小児の四肢に好発し、時に筋肉までも侵し、拘縮や発育障害を来します。下床の組織（脂肪、筋、腱、骨）への広がりや評価するには、造影 MRI やドップラー超音波が有用です。

剣創状強皮症は、頭頂部から前額部を侵す皮膚硬化がみられ、痙攣や脳波異常を伴うことがあります。CT、MR、脳波、SPECT が脳病変の評価に有用です。

斑状・線状強皮症が4個以上、2つ以上の異なる解剖学的部位に多発する場合は汎発型限局性強皮症 (Generalized morphea) と呼びます。

抗一本鎖 DNA 抗体は約 50% で陽性となり、疾患活動性と相関する場合が多いため、疾患活動性のマーカーとして参考になります。抗リン脂質抗体が陽性になることも多いです。発症から 3~5 年で約 50% の症例で疾患活動性がなくなりますが、再燃することもあります。特に小児期発症の線状強皮症は再燃が多くみられます。治療ですが、副腎皮質ステロイド外用・内服、タクロリムス外用、免疫抑制薬内服（メソトレキサート、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル）、紫外線照射（UVA、PUVA、narrow band UVB）などが

限局性強皮症

- 皮膚(時に、その下床も)が部分的に硬化する疾患
- 全身性強皮症との違い: 全身の合併症を伴わない。皮膚硬化が孤立している。

<p>斑状強皮症 (Circumscribed morphea)</p> <p>類円形の硬化局面</p> 	<p>汎発型限局性強皮症 (Generalized morphea)</p> <p>斑状/線状強皮症が4個以上、2つ以上の異なる解剖学的部位に多発</p>
<p>線状強皮症 (Linear scleroderma)</p> <p>①小児の四肢に好発皮膚、時に筋肉までも侵し、拘縮や発育障害を来す</p> 	<p>②前額部を侵す剣創状強皮症。痙攣や脳波異常を伴うことあり。</p> 

あります。

好酸球性筋膜炎

次に好酸球性筋膜炎についてご説明します。

好酸球性筋膜炎は、筋膜の肥厚が生じて、四肢が対称性の板状硬化を呈する疾患です。発症の1-2週間以内に激しい運動や労作、外傷、打撲の既往があることが多いですが、何ら誘因がみられない例も少なくありません。末梢血好酸球増加や組織学的に好酸球浸潤がみられない症例もあります。

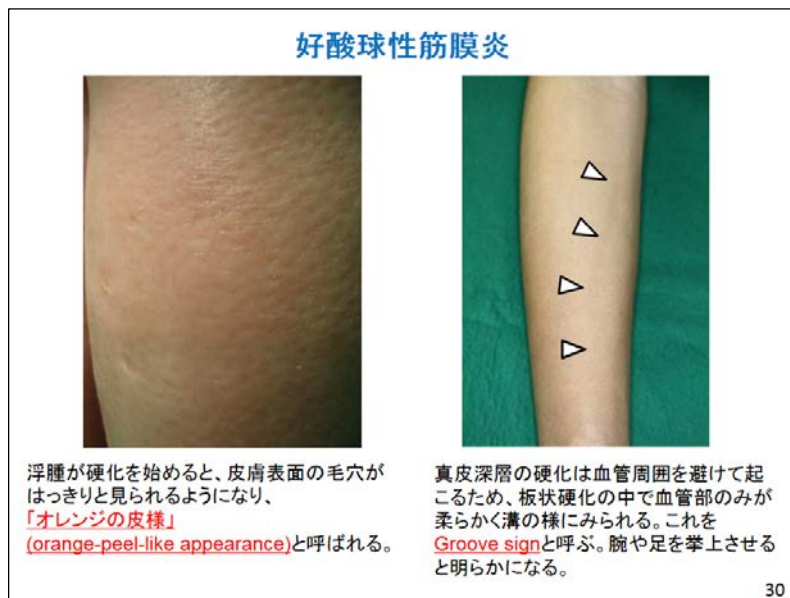
臨床症状としては、四肢遠位部の対称性の皮膚のつっぱり感、びまん

性皮膚腫脹、硬化がみられます。初期には発赤や疼痛を伴い、発熱や全身倦怠感を伴うこともあります。手指、手背、足趾、足背や顔面は侵されないことが特徴です。筋膜が肥厚し皮下脂肪織と癒着すると関節可動活域の低下、関節拘縮を呈します。従って、手指は関節拘縮を呈しますが、手指の皮膚の硬化はみられないことも特徴です。

浮腫が硬化を始めると、皮膚表面の毛穴がはっきりと見られるようになり、「オレンジの皮様」(orange-peel-like appearance)と呼ばれます。また、真皮深層の硬化は血管周囲を避けて起こるため、板状硬化の中で血管部のみが柔らかく溝の様にみられます。これをGroove signと呼びます。腕や足を挙上させると明らかになります。

検査値ですが、末梢好酸球数は病勢と一致するとされており、治療効果の判定、病勢の評価に重要です。

また、アルドラーゼは上昇し、病勢に一致して変動するため、病勢の評価に有用です。MRIは非侵襲的な検査であり、T2強調脂肪吸収画像で、筋膜の肥厚部位が同定でき、生検部位の選択や病勢の評価、治療効果判定に有用です。



組織学的に筋膜の炎症、肥厚を検索する必要があるため、生検する際には、表皮から筋膜・筋肉表層まで含めた en bloc 生検で十分な深さまで採取することが重要です。生検時に筋膜をメスで切る際に筋膜の肥厚を感じることができます。合併する疾患として、限局性強皮症、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、関節リウマチなどの自己免疫性疾患の報告があります。治療は、副腎皮質ホルモンの内服、パルス療法、シクロスポリンやメソトレキサートなどの免疫抑制剤、そして光線療法があります。

硬化性萎縮性苔癬

最後に硬化性萎縮性苔癬についてです。

病初期はいわゆる「陶器様」と称される白色斑ないし角化性白色丘疹から始まり、次第に融合して光沢を有する「角化性白色硬化性局面」に至るのが典型的です。境界明瞭な硬化局面で局所の痒みや灼熱感を伴います。また、斑状出血、紅斑、紫斑、びらん、水疱を伴うこともあります。

晩期では萎縮し、軽度陥凹することもあります。病変部が萎縮すると、陰核、小陰唇の消失、肛門、膣口の狭小化をきたします。男性の外陰部では、亀頭部および亀頭包皮に白色硬化性局面を生じて陰茎萎縮症を呈します。

尿道口に達すると尿道の狭窄や閉塞といった排尿障害を伴うこともあります。

外陰部に生じることが多いですが、外陰部以外に生じた場合は限局性強皮症との鑑別が必要となります。また、外陰部発症の硬化性萎縮性苔癬は悪性化することが知られており、有棘細胞癌は 3~21%に発生することが報告されており、定期的な経過観察が必要です。

病理組織学的所見としては、真皮の浅層に透明帯と呼ばれる膠原線維の硝子様均質化がみられることが特徴であり、液状変性や浮腫、線維化などもみられます。

治療については、悪性腫瘍や尿道口の狭窄などの合併症がある場合は、外科的治療を行い、合併症のない場合は、ステロイドやタクロリムス外用治療、光線療法などがあります。

おわりに

今回は、真皮や筋膜の線維化を来す疾患として、全身性強皮症、限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の臨床、組織学的な違いを紹介しました。皮膚病変からこれらの疾患に特異的な所見や疾患活動性を的確にとらえることで、早期診断や適切な治療につながれば幸いです。