

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

頭部の脱毛と両側性顔面皮膚萎縮を呈した2例

分担研究者	室 慶直	名古屋大学医学部皮膚科学講座助教授
協力者	菊田暁子	名古屋大学医学部皮膚科学講座医員
協力者	富田 靖	名古屋大学医学部皮膚科学講座教授
協力者	亀井 譲	名古屋大学医学部形成外科学講座助教授

要旨

皮疹の分布から両側性の進行性顔面片側萎縮症と限局性強皮症の鑑別に悩んだ2例を経験した。症例1は32歳、女性。4年前、右頬部が陥凹し、次いで左頬部も陥凹した。同時期に頭部に脱毛が出現した。症例2は36歳、女性。3年前から左頬部の陥凹と頭部の脱毛が始まり、半年前から右頬部の陥凹も出現した。2例とも脱毛部に皮膚硬化があり、陥凹部・脱毛部の病理組織像で、膠原線維の変性、真皮と脂肪織に炎症細胞浸潤が認められた。進行性顔面片側萎縮症と限局性強皮症は、その臨床経過や随伴所見に共通点が多くある。両疾患を同一の疾患群と捉えることもでき、その類似性を考える上で示唆に富む2例と考えた。

A. はじめに

限局性強皮症は、皮膚の限局性線維性硬化を主徴とする疾患である。病型について諸説あるが、斑状強皮症（morphea）、汎発型斑状強皮症（generalized morphea）、線状強皮症（linear scleroderma）の3型に大きく分けられる分類<sup>1</sup>が汎用されている。このうち、線状強皮症では、被髪頭部に生じると脱毛を伴う萎縮性硬化局面となることが多い。前頭部、前額、顔面に縦走し刀傷状の皮疹を呈するものを、特に剣創状強皮症（linear scleroderma en coup de sabre）という。顔面に片側萎縮を伴うことがある。

一方、進行性顔面片側萎縮症（progressive facial hemiatrophy）は、顔面半側の皮膚、軟部組織、ときには骨に及ぶ進行性萎縮を特

徴とする。限局性強皮症、免疫血清学的異常、神経学的異常などをしばしば合併することが知られている。本症はきわめて稀に両側の顔面を侵し、double facial hemiatrophyとよばれている<sup>2</sup>。

今回我々は、頭部に脱毛を伴う線状の萎縮性硬化局面と両側性顔面皮膚萎縮を呈した2例を報告するとともに、限局性強皮症と進行性顔面片側萎縮症との関連について考案を述べる。

B. 症例

症例1

患者：32歳、女性。

主訴：両頬部の陥凹、頭部の脱毛。

既往歴：23歳 虫垂炎、26歳 子宮外妊娠。

現病歴：1998年頃から右頬部の萎縮が始まり、次いで左頬部が萎縮し、陥凹した。同時期から頭部に脱毛が出現した。整容的手術を希望し、2002年9月19日当院形成外科を受診した。膠原病などの精査目的で当科へ紹介された。

初診時現症：顔面頬部に限局した著明な陥凹を左右対称性に両側に認めるが、皮膚には硬化および萎縮はなく皮膚色も変化なかった（図1）。また、側頭部から頭頂部に、くの字型を描く線状の脱毛巣があり、これも両側性の分布で左右対称性であった。脱毛部は淡い色素沈着を伴う、光沢のある萎縮性局面で皮膚硬化が見られた（図2）。

病理組織学的所見：頬部からの皮膚生検では、表皮に変化なく、真皮下層の膠原線維の膨化と一部に硝子化を認めた（図3）。頭部の脱毛部からの皮膚生検で、真皮下層の膠原線維の変性および、皮下の脂肪小葉が膠原線維に置換した線維化の像がみられた。真皮下層から皮下の汗腺や毛根周囲に稠密なリンパ球主体の炎症細胞浸潤があった（図4）。

臨床検査所見：末梢血液像は異常を認めず、肝機能、腎機能、アルドラーゼ、アミラーゼ、リパーゼも正常範囲であった。免疫血清学的検査は免疫グロブリンに異常なく、抗核抗体および、抗ss-DNA抗体、抗ds-DNA抗体は陰性であった。顔面の3DCTでは、両側下顎骨の短縮がみられ、顔面MRIで両側顔面筋の萎縮と皮下脂肪織の減少が認められた。筋電図は異常なかった。

診断および経過：以上の臨床ならびに検査所見から、頭部を線状強皮症、顔面を両側性の進行性顔面片側萎縮症と診断した。患者の希望があり、顔面の陥凹に対して、形成外科で整容的手術を施行した。脱毛についてはプレ

ドニゾロン 30mg/day 内服を開始し、数ヶ月で略治した。プレドニゾロン漸減後は再燃を認めていない。

## 症例2

患者：36歳、女性。

主訴：両頬部の陥凹、頭部の脱毛。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2000年頃から左頬部が陥凹し、徐々に進行した。同時期から頭部の脱毛が出現した。右頬部も陥凹し始めたため、2003年6月5日整容的手術について当院形成外科を受診した。膠原病などの精査目的で当科へ紹介された。

初診時現症：顔面の左頬部に斑状の陥凹あり、陥凹の内部には、左鼻唇溝の外側に鼻唇溝とほぼ平行な線状の萎縮性皮膚硬化を伴っている。右頬部の下半分にも軽度の陥凹が認められる（図5）。側頭部から後頭部には逆V字型を描く帯状の脱毛巣がみられる。ほぼ左右対称性の分布を示し、後頭部正中で左右両者がつながっている。脱毛部は光沢のある萎縮性局面であった（図6）。

病理組織学的所見：左頬部の線状の萎縮性局面から生検した。真皮に血管周囲性の軽度の炎症細胞浸潤と真皮深層の膠原線維の膨化、増生がみられる（図7）。また、頭部の脱毛部からの生検像では、真皮血管周囲および皮下脂肪織のリンパ球主体の炎症細胞浸潤があり、膠原線維束の肥厚、増生も認められた（図8）。

臨床検査所見：末梢血液像、肝機能、腎機能、アルドラーゼ、アミラーゼに異常なく、リパーゼは6 IU/lとやや低値であった。免疫血清学的検査ではIgG、IgMは正常範囲であったが、IgA 85 mg/dlと軽度低下を認めた。抗核抗体は40倍(speckled pattern)と弱陽性、

抗 ss-DNA 抗体, 抗 ds-DNA 抗体は陰性であった。顔面の CT で, 左頬部の皮下脂肪織の減少がみられた。

診断および経過: 以上の臨床ならびに検査所見から, 頭部を線状強皮症, 顔面を両側性の進行性顔面片側萎縮症と診断した。右頬部の陥凹が進行中であったため, 顔面の整容の手術は施行しなかった。プレドニゾロン 25mg/day 内服により頭部の脱毛, 頬の皮膚萎縮が改善にあり, 現在プレドニゾロン漸減中である。

### C. 考案

自験 2 例は頭部に脱毛を伴う線状の萎縮性硬化局面と, 両側性顔面皮膚萎縮を呈した。症例 1 と症例 2 のまとめを表に示す。皮膚硬化を伴い線状に分布する頭部の脱毛性局面は, 病理組織像で膠原線維の変性と単核球主体の炎症細胞浸潤がみられることから限局性強皮症と考えた。顔面の陥凹部についても, 臨床所見では皮膚の硬化はないか軽度であったが, 病理組織像にて膠原線維の変性像が認められた。血清学的異常は軽微であり, 病理組織像で液状変性や毛孔性角化, 脂肪織の膜嚢胞性病変といった所見がないこと及び皮疹の分布から DLE に合併した深在性エリテマトーデスではなく, 頭部を線状強皮症, 頬部を両側性の進行性顔面片側萎縮症と診断した。また, 後天性部分的脂肪萎縮症 (Barraquer-Simons 症候群) などの部分的脂肪萎縮症も経過, 臨床像, 病理組織像から否定的であった。

進行性顔面片側萎縮症は Parry (1825), Romberg (1846) によって最初に記載された成因不明の疾患である<sup>3</sup>。その後の報告により, 神経系異常, 免疫異常の関与, 強皮症と同一の機序などが原因として推測されている<sup>4</sup>。剣

創状強皮症, 斑状強皮症などの限局性強皮症を合併する症例の報告<sup>5,6,7</sup>が少なくなく, ときに免疫血清学的異常を伴う。そのため, 進行性顔面片側萎縮症は限局性強皮症の一型であると示唆されている。自験例では顔面の萎縮性局面および頭部の脱毛部ともに病理組織像において, 膠原線維の変性・増加と炎症細胞浸潤がみられた。このことから強皮症との関連を支持する。

しかしながら, 進行性顔面片側萎縮症と限局性強皮症を鑑別可能な別の疾患と捉える意見<sup>8</sup>もある。すなわち, 限局性強皮症は皮膚の硬化が主体であり, 病理組織像での膠原線維の変性, 皮膚および皮下の炎症細胞浸潤を特徴とする。一方, 進行性顔面片側萎縮症では皮膚の萎縮, 皮下脂肪織の減少がみられるものの, 皮膚硬化や膠原線維の変性といった所見はないとしている。この分類に従うと, 従来, 進行性顔面片側萎縮症とされていたものには, 限局性強皮症の症状として顔面萎縮を呈しているものと特発性の顔面萎縮とに分けられることになる。実際には進行性顔面片側萎縮症と顔面の限局性強皮症を厳密に鑑別することはしばしば困難である<sup>9</sup>。皮膚表面の変化を伴わない陥凹の場合, 深在性モルフェアのように皮下を主座とする限局性強皮症のこともある。また, 皮下の病変が萎縮のみであっても深在性モルフェアの終末像をみているのかもしれない。

進行性顔面片側萎縮症は神経異常や眼科的異常の合併が多いため, 皮膚科以外の科による報告例が少なからずある<sup>4</sup>。痙攣の既往, ホルネル徴候陽性, 脳波異常, 大脳内石灰化など多彩である。また, 剣創状強皮症にも同様な合併症あるいは随伴所見の報告がされている。しかし, 限局性強皮症や免疫血清学的異

常の合併なく神経系の異常のみを伴うこともある。したがって、進行性顔面片側萎縮症は、限局性強皮症の部分症状や神経系の異常に続発したものなど、いくつかの異なった原因で起こりえる顔面萎縮を一つの症候群として捉えている可能性も否定できない。

自験例において特筆すべきことは皮疹が左右対称性に両側性にみられたことである。われわれの調べた限りでは、本邦での両側性の進行性顔面片側萎縮症は、1983年に岡らが報告した一例のみであった<sup>10</sup>。きわめて稀なので、両側性の顔面萎縮を進行性顔面片側萎縮症の特殊型とするかどうかには議論の余地が残る。自験例においては、病理組織像で膠原線維の変性といった限局性強皮症と同様の所見がみられたため、限局性強皮症が顔面の両側に生じたと考えることができるかもしれない。また、線状強皮症についても片側性が多く、自験例の頭部の脱毛巣のように両側性に分布することは珍しい。

自験例では、頭部の脱毛巣が Blaschko's line の走行に一致していると考えられた。Blaschko's line は、胎生期における皮膚に分化する細胞のクローン増殖によって存在すると考えられている<sup>11</sup>。このことは、遺伝子の

モザイクが線状強皮症の発症機序に関与している可能性があることを示唆している。

## D. 文献

1. Tuffanelli DL et al : Arch Dermatol. 1961;84:359-71.
2. 古川 哲雄:神経進歩 1974;18:1105-1112.
3. 塚越 広,他:日本臨牀 1977;35:570-571
4. 野村 和夫,他:臨皮 1997;51:444-447
5. 木原 いづみ,他:臨皮 1996;50:1093-1096
6. 吉成 力,他:臨皮 1997;51:121-123
7. Gambichler T et al : BMC Dermatol. 2001;1:9
8. Orozco-Covarrubias L et al : J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16:361-366
9. Lehman T. J. A : J Rheumatol. 1992;19:844-845
10. 岡 伸幸,他:神経内科 1983;18:510-512
11. 相馬良直,他:皮膚臨床 1998;40:1695-1701

## E. 学会発表

厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班・第7回強皮症研究会合同会議

表 症例1と症例2のまとめ

	症例1	症例2
発症年齢	28歳	33歳
性別	女性	
頬の陥凹	両側性 脂肪織・骨の変化を伴う	
頭部の脱毛	線状の脱毛巣で左右対称性の分布 皮膚の硬化	
病理検査	真皮膠線維の変性、一部では脂肪織の線維化 真皮・皮下脂肪織への炎症細胞浸潤 (炎症細胞浸潤は頭部の方が密)	
免疫学的異常	なし	IgA 軽度低下 ANA 弱陽性
神経学的異常	なし	

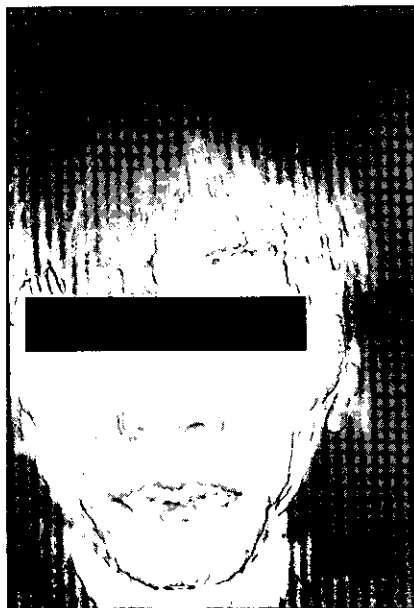


図1 両側性の頬の陥凹（症例1）

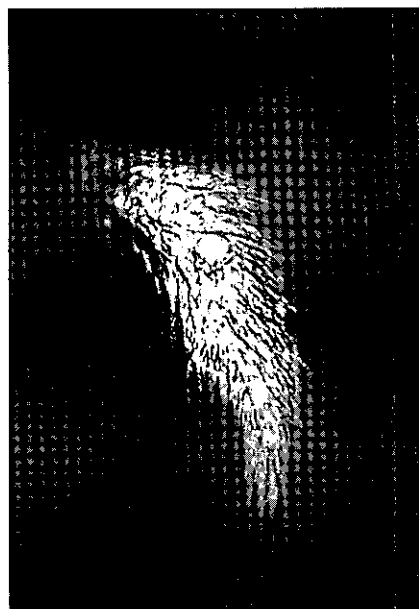


図2 頭部の脱毛局面（症例1）



図3 頬の陥凹部の病理組織像  
H・E染色（症例1）



図4 頭部の脱毛局面の病理組織像  
H・E染色（症例1）

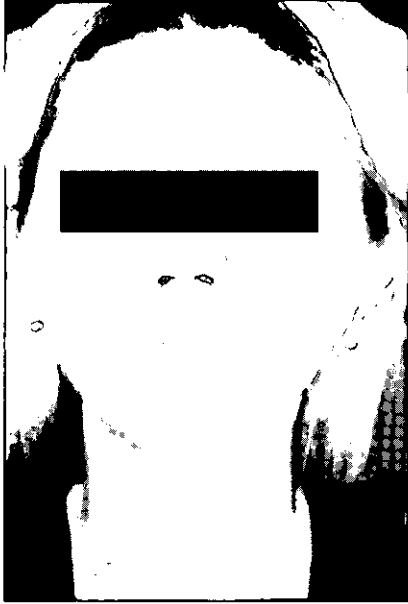


図5 両側性の頬の陥凹（症例2）



図6 頭部の脱毛局面（症例2）

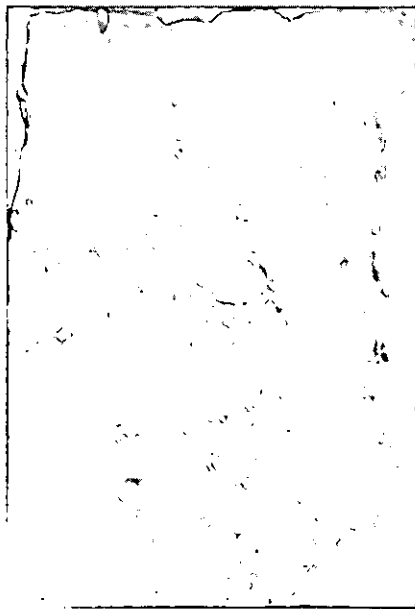


図7 頬の陥凹部の病理組織像  
H・E染色 弱拡大（症例2）

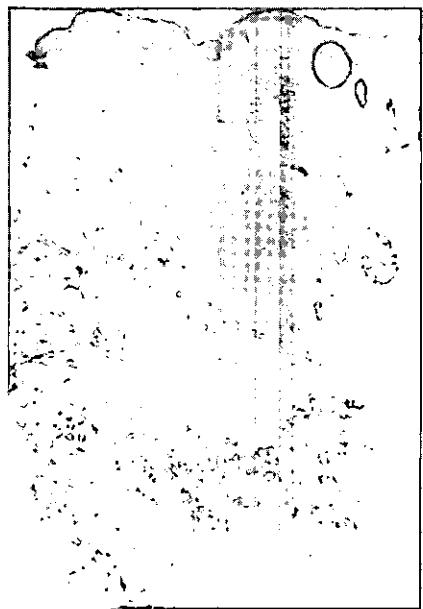


図8 頭部の脱毛局面の病理組織像  
H・E染色 弱拡大（症例2）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

汎発性強皮症に伴う手指潰瘍が化膿性関節炎に至った 1 例

分担研究者 尹 浩信 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師  
協力者 中村 謙介 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学教務職員  
協力者 山根 謙一 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学助手  
協力者 増子 達也 東京大学大学院整形外科医学系研究科助手  
協力者 河野 慎次郎 東京大学大学院医学系研究科整形外科医員  
協力者 玉置 邦彦 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

要旨

63歳、女性。20年前レイノー現象で発症した抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性汎発性強皮症。1ヶ月前に右中指に小潰瘍が出現し、徐々に増悪。右中指 PIP 関節背側に米粒大の瘻孔があり、関節腔内に通じていた。周囲に発赤、腫脹を認め、関節痛があった。骨 X 線にて同部の関節裂隙が消失。化膿性関節炎と診断し、関節腔のデブリドマン、洗浄、髄内固定術を施行した。関節腔内組織片よりブドウ球菌を検出した。汎発性強皮症の手指潰瘍が化膿性関節炎にいたる例があり、治療が遅れると関節の機能が永久に失われるため、早期診断・早期治療が大切である。化膿性関節炎の病態、診断、治療について論じた。

A. はじめに

汎発性強皮症の手指潰瘍は時に難治であることが知られている。また細菌感染が加われればさらに潰瘍は悪化し治療が遅延することもあり、また敗血症に至り生命予後を左右することもあり、汎発性強皮症の指尖潰瘍や他の皮膚潰瘍は皮膚科医による適切な処置が不可欠であることは記載するまでもない。

化膿性関節炎は関節腔に及ぶ細菌感染であり、通常は整形外科の分野であるが、皮膚潰瘍に感染が起こった際には化膿性関節炎に発展する可能性があり、強皮症を診察する際にはその病

態・診断と対処につき熟知しておく必要がある。

今回我々は汎発性強皮症に伴った手指潰瘍が化膿性関節炎に至った 1 例を経験したため、若干の文献的考察とともに報告する。

B. 症 例

患 者 63 歳、女性

初 診 2003 年 3 月 25 日

主 訴 右中指の潰瘍、関節痛

家族歴 兄：MCTD、姉：RA

既往歴 虫垂炎（21 歳）、带状疱疹（47 歳）、  
左歯根部嚢胞（59 歳）

生活歴 喫煙：なし、飲酒：なし

**現病歴** 20年前レイノー現象が出現し、皮膚硬化を認め抗トポイソメラーゼ-I抗体陽性、diffuse typeの汎発性強皮症と診断された。肺線維症、逆流性食道炎を合併しており、D-ペニシラミン及びステロイド内服を開始し、最近ではプレドニゾロン10mg内服にて維持されていた。

1ヶ月前に右中指PIP関節背側に半小豆大の小潰瘍が出現し、徐々に増悪した。2週間前より同部とその周囲に発赤、腫脹が出現し、関節痛を伴うようになったため当科紹介受診し、入院にて加療することになった。

**現症** (図1) 右中指PIP関節背側に半小豆大と米粒大の瘻孔が2カ所存在し、ゾンデが1cm程度侵入したことから関節腔内に通じていると考えられた。潰瘍からは黄色の排膿があった。また潰瘍周囲では、母指頭大の発赤・腫脹、表皮剥離を伴い、軽度の局所熱感があった。同部は関節痛が著明で、他動的に強い疼痛があり、自動的に屈曲・伸展させることは不可能であった。

また、強指症、軀幹に及ぶ皮膚硬化とびまん性の色素沈着があり、手指屈曲拘縮、手指の短小化、爪上皮出血点、指尖部虫喰い状癩痕がみられた。Raynaud現象があり、手掌、顔面には米粒大の淡紅色斑状の毛細血管拡張が認められ、また仮面様顔貌、舌小帯短縮を伴っていた。

**検査所見** (表1) 白血球が軽度上昇、血沈は46mm/hrと亢進していたが、CRPは陰性だった。

抗核抗体はhomogenous, speckled, nucleolar pattern 320倍陽性、抗トポイソメラーゼ-I抗体陽性。発熱もなく、潰瘍部の膿苔からの細菌培養では黄色ブドウ球菌が検出された。

**指骨X線** 正面像では(図2-a)、右中指PIP関節を中心に帯状に軟部組織の炎症像があり、同部の関節裂隙は消失している。側面像では(図2-b)関節裂隙の狭小化とともに、関節の変形、隣接する骨の吸収像がみられる。

**治療および経過** 以上より、右中指PIP関節の化膿性関節炎と診断した。入院時よりバネナム/ベタミプロン(カルベニン®)1g/dayの点滴静注を開始し、4月9日切開排膿、洗浄、デブリドマンを施行した。PIP関節背側に2cm大の皮切をおき関節を露出したところ、軟骨から軟骨下骨にかけてすでに破壊されており、関節腔内には不良肉芽が存在した。感染巣、肉芽組織を除去し、また関節機能の温存は不可能と考え残存した軟骨面も除去し、ワイヤーによる髓内固定術を施行、創は開放創とした。関節腔内組織片からは黄色ブドウ球菌が検出。以後生食洗浄を続けたところ排膿はなくなり良好な肉芽の形成も認められたため、1ヵ月後固定のワイヤーを除去したが、関節の機能は回復しなかった。術後7ヶ月現在、再発を認めていない。

## C. 考 按

化膿性関節炎は細菌が滑膜組織や関節内に及び炎症を引き起こした状態のことである。関節部の発赤、腫脹、疼痛といった感染徴候があるが、その他に関節痛、特に運動時の関節痛が強く、著しい運動制限がおこることが蜂窩織炎などの他の感染症と異なる特徴といえる。このような関節痛を伴う感染では化膿性関節炎を鑑別に考える必要がある。

化膿性関節炎はその感染経路として、①血行性感染：扁桃、齦歯、癬など他の感染巣から血行性に侵入するもの、②伝播性感染：骨



髄炎などの隣接する感染巣から波及するもの、③接触性感染：外界に通じる開放創から直接細菌が侵入するものと関節腔内注射によって侵入するものにわけることができる<sup>1)</sup>。近年は関節穿刺などによる医原性のものが最も多いとされる<sup>2)</sup>。

また化膿性関節炎の起炎菌としては黄色ブドウ球菌が最も多い<sup>3)</sup>が、近年は緑膿菌などのグラム陰性桿菌や MRSA の感染も増加してきている<sup>1)</sup>。

化膿性関節炎の病態を表2に示す(表2)。化膿性関節炎はまず滑膜の炎症から始まり、次に関節内に細菌が侵入し炎症が波及する。この状態が長く続くと、細菌、白血球による直接的な軟骨への障害のほかに、炎症性肉芽組織の侵入、関節内圧の亢進などがおこり、これらが重なって骨、関節の不可逆的な破壊へとつながることになる。そのため、化膿性関節炎の治療としては抗生剤投与で細菌の増殖を抑制するだけでなく、関節腔の解放による除圧や排膿、デブリドマンが必要となる。

化膿性関節炎の診断においては、関節穿刺による細菌検査、白血球数測定が最も重要とされる。黄白色の膿を認めればほぼ確定的であるが、混濁していない関節液でも細菌が検出されることがあり、また培養で菌が同定できる確率は50~80%とされる<sup>4)</sup>。また自験例のように関節が露出している場合は直接培養をとることができる。またX線、MRI、骨シンチグラフィなどの画像検査も診断に有用であり、中でもX線は簡便に撮影可能であり、本症を疑った際は直ちに施行すべきと考えられる。表3は化膿性関節炎でみられるX線像である<sup>2)</sup>。ごく初期には変化

を認めないが、しばらくするとまず関節裂隙が拡大する。また自験例のような周囲軟部組織の腫脹がX線画像上で明らかになるのもこの頃からである。その後骨萎縮、骨吸収などを経て、炎症性肉芽(pannus)の形成と関節軟骨の破壊を反映して関節裂隙の狭小化がみられるようになる。最終的には関節面や骨の破壊も認められる。よって自験例はそのX線像から化膿性関節炎がかなり進行していたことがわかる。

化膿性関節炎の治療はまず疑いの時点で免荷のために良肢位で固定し、抗生剤の点滴静注を開始する。そして関節穿刺や画像などで診断がつき次第できるかぎり早く関節切開を行い、排膿と洗浄及び壊死組織のデブリドマンを行う。また骨髄炎を併発したり関節の破壊が高度であった場合は、自験例のようにデブリドマンの後に関節固定術が必要となる。

化膿性関節炎は早期に適切な治療がなされれば関節の機能も保たれ予後良好とされるが、治療開始の時期が遅れた場合不可逆的な関節の破壊が進行し、関節拘縮、変形性関節症、骨性強直などの後遺症を残し、関節の機能が失われる。自験例でも関節破壊が進行しており関節機能の温存は不可能であった。化膿性関節炎は早期診断、早期治療が重要であり、可及的速やかに関節切開に踏み切らなくてはならない。

汎発性強皮症において難治性の皮膚潰瘍が生じやすいことが知られているが、強皮症の皮膚潰瘍が化膿性関節炎にいたった例は当科400例の強皮症患者でも自験例を合わせ3例であり、当科では比較的稀と考えられる。これは強皮症の潰瘍で最も多い指尖潰瘍ではその直下に関節が存在しない点及び適切な皮膚潰瘍処置が化膿

性関節炎への進展を防ぐためと考えられる。他方で強皮症では関節背側にも潰瘍が生じる。同部位は直下に関節が存在するため、一度感染をおこすと自験例のように化膿性関節炎に進展する可能性がある。しかし自験例は当科を受診するまで皮膚科医の診察を受けておらず、適切な処置がなされなかったため症状の増悪、そして化膿性関節炎に至ったと考えられる。汎発性強皮症患者の診察・治療は皮膚科医によって適切に行わなければならないと再認識された。

さらに以上のことは汎発性強皮症の皮膚潰瘍に限らない。すべての関節直上の皮膚潰瘍は進行すれば化膿性関節炎に至る可能性があり、治療が遅れば不可逆的な関節破壊がおり大きな障害が残る。皮膚潰瘍の治療にあたってはそ

の存在を認識し、関節直上の潰瘍に感染兆候を認めた場合、関節痛とそれによる運動制限の有無を確認し、X線などの検査を行うべきである。以上の内容は、日本皮膚科学会 785 回東京支部 地方会にて発表した。

#### D. 文 献

- 1) 青木喜満、金田清志：別冊日本臨床 領域別症候群 23
- 2) 大島文夫、早乙女絃一：関節外科, 20: 292, 2001
- 3) 天野宏一、竹内 勤：臨床成人病, 31:534, 2001
- 4) 高村和幸、藤井敏男：小児科診療, 55:1181, 2000

表1. 臨床検査所見

<b>血算</b>		<b>CK</b>	
WBC	11.3 × 10 <sup>3</sup> / μl	SP-D	97 IU/l
	EOS 0.1%	KL-6	90.3 ng/ml
	BASO 0.2%		1840 U/ml
	MONO 6.4%	IgA	380 mg/dl
	LYM 17.1%	IgG	1211 mg/dl
	A-LYM 0.0%	IgM	219 mg/dl
	NEU 76.2%	IgE	14 mg/dl
RBC	438 × 10 <sup>4</sup> / μl	sIL-2R	228 U/ml
Hb	14.2 g/dl	ASO	73 ↓ IU/l
Plt	35.8 × 10 <sup>4</sup> / μl		
<b>生化学</b>		<b>血沈</b>	
TP	7.2 g/dl	ESR	46 mm/hr
Alb	3.9 g/dl		
CHE	360 IU/l	<b>血糖</b>	
LDH	202 IU/l	GLU	109 mg/dl
GOT	24 IU/l	Hb-A1c	6.8 %
GPT	24 IU/l		
γ GTP	25 IU/l	<b>免疫</b>	
ALP	188 IU/l	抗核抗体	(+)
T.Bil	0.7 mg/dl	Homogeneous	× 320
BUN	12.6 mg/dl	Speckled	× 320
Cre	0.66 mg/dl	Nucleolar	× 320
UA	6.4 mg/dl		
AMY	132 IU/l	抗U1-RNP抗体	6.3
CRP	0.3 ↓ mg/dl	抗トポイソメラーゼ-1抗体	185.8
CH50	34.0 U/ml	抗ミトコンドリアM2抗体	9
C3	130 mg/dl	抗ds-DNA抗体	14.0
C4	20 mg/dl	抗ss-DNA抗体	14.0
		RAテスト	<20

表2. 化膿性関節炎の病態

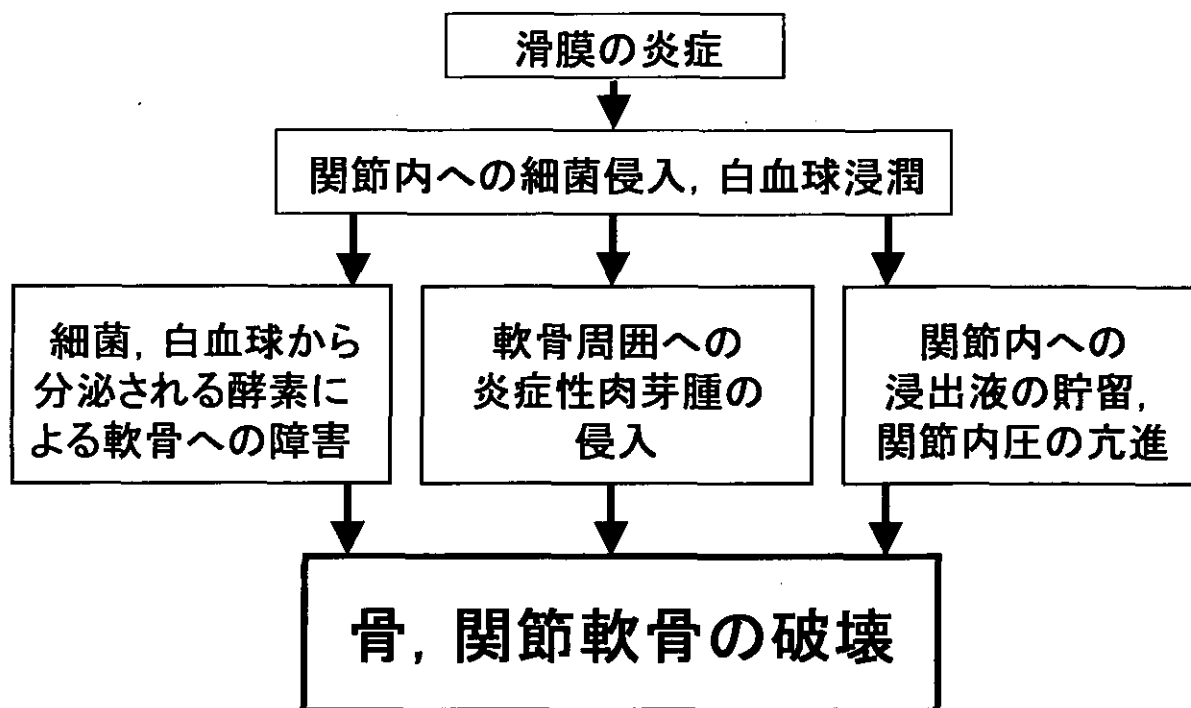


表3. 化膿性関節炎のX線所見

- ① ごく初期には変化を認めない。
- ② 感染後10日頃よりまず関節裂隙の拡大がみられる。炎症に伴う周囲軟部組織の腫脹がX線像として認められる。
- ③ その後骨萎縮を経て, 軟骨化骨の侵食像, 骨吸収像がみられる。
- ④ 炎症性肉芽(pannus)の形成と関節軟骨の破壊を反映して関節裂隙の狭小化がおこる。
- ⑤ 最終的に関節面や骨の破壊が認められる。

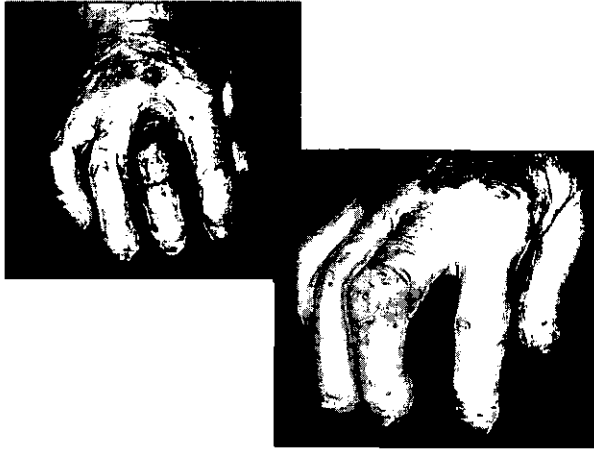


図1 臨床像

右中指PIP関節背側に、黄色の排膿を伴う潰瘍を認める。周囲には発赤、腫張があり、関節痛が著明であった。

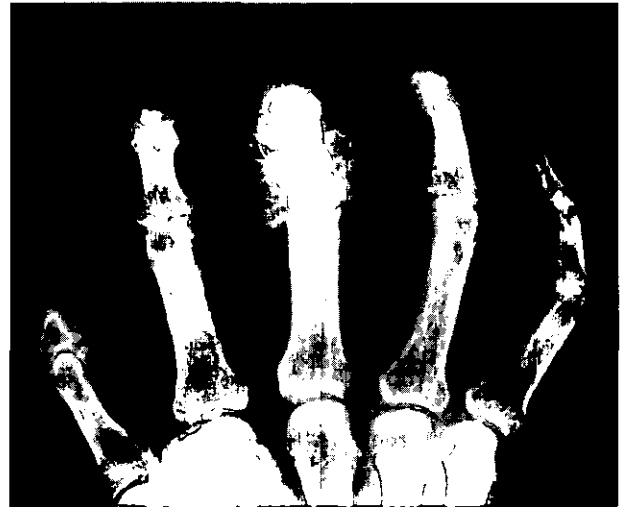


図2 指骨X線像

右中指PIP関節の関節裂隙は消失、同部を中心に帯状の炎症像がある。関節の変形、隣接する骨の吸収像がみられる。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

下肢長差不等を来した小児線状強皮症の一例

分担研究者	室 慶直	名古屋大学皮膚科学教室助教授
協力者	杉浦一充	名古屋大学皮膚科学教室助手
協力者	富田 靖	名古屋大学皮膚科学教室教授

要旨

症例は3歳女児。平成12年7月(1歳11ヶ月時)右大腿基部に茶褐色斑が出現し10月に同部に熱感が出現した。病院を転々とした後、平成13年10月に名大病院皮膚科を受診した。初診時所見として下肢長差不等、右膝関節拘縮、右下肢内側前面の皮膚硬化、抗1本鎖DNA抗体高値陽性。線状強皮症と診断しプレドニゾン内服治療を開始し現在にいたる。治療開始1年後の現在、右膝関節可動域の改善がみられるが下肢長差不等は改善していない。関節を越える小児線状強皮症は関節の機能に重大な障害を来し、不可逆的な下肢長差不等を残すため、早期診断と早期ステロイド内服治療が肝要であると考えらる。

A. はじめに

限局性強皮症は皮膚と皮下脂肪の硬化を来すが、しばしば筋膜、筋肉、骨にまでもその病変は及ぶ。しかし、全身性強皮症でみられるような臓器障害を来すことは稀である。限局性強皮症はモルフィア(斑状強皮症)、線状強皮症、汎発性モルフィアの3型に分類される。線状強皮症は一般的には10歳までに罹患することが多い。頭部、軀幹、四肢の皮膚に帯状の硬化を認める。しばしば筋肉、骨にその硬化は及び、筋肉の欠損、骨組織の破壊、成長障害を来す。今回、我々は右下肢に重篤な成長障害を来した線状強皮症の症例を報告する。

B. 症例

患者：3歳女児

主訴：右下肢皮膚の硬化。

家族歴：特になし。

既往歴：特になし。

現病歴：平成12年7月(1歳11ヶ月時)右大腿基部に茶褐色斑が出現し10月に同部に熱感が出現した。平成13年3月に風呂で転倒して同側大腿を骨折し、近医整形外科にて、牽引ギブス固定にて治療された。ギブス除去後同側下肢の皮膚の硬化に気付いた。近医小児科にて限局性強皮症と診断され、トラニラスト内服、酢酸ジフロラゾン外用にて治療を受けていた。病院を転々とした後、平成13年7月に名大病院皮膚科を受診した。

初診時現症

下肢長差不等、右膝関節拘縮、右下肢内側前面から右足背の皮膚硬化を認めた(図 1)。右膝の関節可動域は 90 度で左膝は 130 度であった。

初診時臨床検査所見

末梢血：異常なし。

生化学：CK 56IU/l、ALD 6.1IU/l、CRP 0.1mg/dl 他異常なし。

血清反応：抗核抗体 1280 倍 (homogenous pattern)、抗 1 本鎖 DNA 抗体 800<AU/ml、抗 2 本鎖 DNA 抗体 27.1IU/ml、抗ボレリア抗体 0.94 (正常値<1)。

両下肢 X 線：右遠位大腿骨骨幹端部の囊腫様変化と右近位および遠位脛骨骨幹端部の囊腫様変化と硬化を認めた。右脛骨長 22.3cm、左脛骨長 22.9cm、右腓骨長 17.1cm、左腓骨長 18.7cm。

治療経過：線状強皮症と診断し、プレドニゾン 10mg(0.2mg/kg)/day 内服治療を開始した。関節可動範囲、自己抗体価、サーモグラフィーを指標として、漸減している。治療開始 1 年後の現在、右膝関節可動域は 120 度まで改善された。抗核抗体は 160 倍、抗 1 本鎖 DNA 抗体は 100AU/l まで低下した(図 2)。右下肢深部組織温度の低下もみられた(図 3)。しかし、下肢長差不等は改善していない。現在のところプレドニゾンによる全身の成長障害などの副作用は認められない。

## C. 考案

限局性強皮症は原因不明の稀な疾患である。欧米では人口 100 万人あたり 27 人が罹患すると報告されている<sup>1)</sup>。限局性強皮症のなかでも線状強皮症は小児に多く見られる疾患で

ある<sup>2)</sup>。機序は不明であるが、外傷が契機となって発症する症例が多く報告されている<sup>3)</sup>。病変が年単位でゆっくりと拡大進行するタイプと、週月単位で急速に進むタイプがある。時には病変が筋肉、骨、中枢神経等の深部組織におよび、下肢長差不等、関節拘縮等の成長障害や精神障害が現れる。片側性の分布の理由は他の片側性皮膚疾患と同様明らかではない。Hauser らは病変は Blascko 線に沿うと提唱している<sup>4)</sup>。

限局性強皮症では抗核抗体の頻度は 23% から 73%と報告によって幅がある<sup>5)-8)</sup>。汎発性モルフィアにおいて最も頻度が高く、ついで線状強皮症、モルフィアの順に高い。抗 1 本鎖 DNA 抗体も線状強皮症と比べ汎発性モルフィアのほうが頻度が高い<sup>9)</sup>。抗 1 本鎖 DNA 抗体は関節拘縮、身体障害、より広範囲な、活動性の、遷延性の病変と関連している<sup>9)</sup>。

硬化が急速に拡大したり、機能的に重要な領域に存在する場合はステロイド内服が第一選択である。竹原らは限局性強皮症のステロイド内服の適応基準として、1)臨床的に炎症所見が強く、急速に拡大している。2)機能障害を伴っているか、あるいは将来的に機能障害が懸念される。3)将来的に成長障害が懸念される。4)筋病変を伴い、抗 1 本鎖 DNA 抗体が高値を示す。の 4 つの条件を提唱している<sup>10)</sup>。ペニシリン、アモキシシリン、サラゾピリン、エトレチナート、フェニトイン、シクロスポリン A、コルヒチン、メトトレキサート、PUVA などが効果的であるとする報告もあるが、少数例の報告である<sup>11),12)</sup>。本症例では 1 年間におよぶステロイド内服により、右膝関節拘縮は改善し、皮膚硬化は減少した。しかし下肢長差不等は残った。本症例をふりかえって、成長障害を引き起こす前にステロイド

内服を開始すべき症例ではなかったかと考えている。我々は関節を越えて病変の存在する小児線状強皮症は、重篤な成長障害をできるだけ防ぐ目的から、早期診断と早期ステロイド内服治療が肝要であると考ええる。

#### D. 文献

1. Peterson LS, et al: J Rheumatol 32: 1960, 1997
2. Uziel Y, et al: Sem Arth Rheumatol 23: 328, 1994
3. Yamanaka CT, et al: Cutis 63: 29, 1999
4. Hauser C, et al: Br J Dermatol 134: 594, 1996
5. Torok E, et al: Clin Exp Dermatol 11: 607, 1986
6. Falang V, et al: Ann Intern Med 104: 849, 1986
7. Sato S, et al: Arthritis Rheum 36: 1137, 1993
8. Takehara K, et al. Arthritis Rheum 26: 612, 1983
9. Falanga V, et al. Arch Dermatol 123: 350, 1987
10. 竹原和彦, 他: 皮膚臨床 35: 737, 1993
11. Kachanek KS, et al. Br J Dermatol 132: 830, 1995
12. Krafchik BR. Adv Exp Med Biol 455: 49, 1999

#### E. 学会発表

第47回日本リウマチ学会総会



図1. 初診時、下肢長差、右下肢内側前面から右足背の皮膚硬化を認めた。

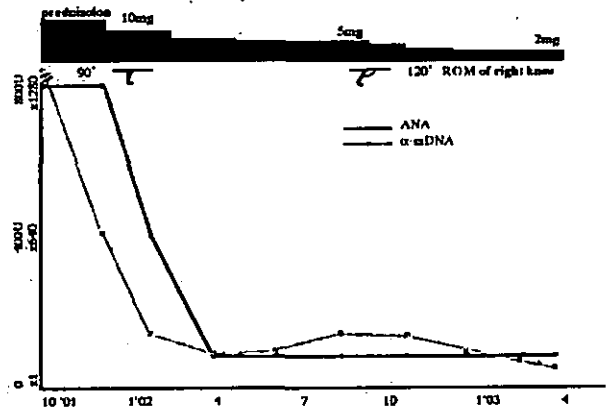


図2. 経過表。ROMは関節可動域。



図3. サーモグラフィー。内服ステロイド投与前(a)と投与後(b)では右膝関節周囲の温度が低下している。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

微小血管障害性溶血性貧血を合併した男性強皮症の一部検例

分担研究者	室 慶直	名古屋大学皮膚科学教室助教授
協力者	渡辺智久	名古屋大学皮膚科学教室
協力者	安立あゆみ	名古屋大学皮膚科学教室助教授
協力者	富田 靖	名古屋大学皮膚科学教室教授

要旨

症例は52歳の男性全身性強皮症患者。初診の約一年前より皮膚硬化、4ヵ月前より肺病変が存在した。入院時に存在した腎機能障害が急速に進行し、破碎赤血球の出現、血小板減少、溶血性貧血の存在から血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様病態によるものと診断した。ステロイドパルス療法および血漿交換を試みるも腎機能、血小板数の改善には至らず、制御困難な胸水を合併し死亡した。剖検所見はTTPと合致するものであり、強皮症腎の病態を考える上で貴重な症例と考え報告した。

A. はじめに

全身性強皮症（以下 SSc）の重篤な内臓臓器障害として強皮症腎クライゼ（scleroderma renal crisis: SRC）はよく知られている。SRCは典型的には、腎血管性高血圧を伴った乏尿性腎不全で、急性尿細管壊死、高レニン性高血圧の病態である。しかし、一方で高血圧を伴わない予後不良の腎障害症例も存在することが明らかにされており、好中球細胞質抗体（P-ANCA）の主に抗ミエロペルオキシダーゼ（MPO）抗体陽性のANCA関連血管炎を合併した病態と考えられる一群や、溶血性尿毒症性症候群や血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）にみられる血栓性微小血管症を病態の主体とする一群がある<sup>1-6)</sup>。今回、我々はわが国でも報

告が散見されるようになったTTP様病態を呈し、不幸な転機を辿った剖検例について報告する。

B. 症例

患者：52歳の男性（トラック運転手）  
家族歴：三人の兄のうち二人に糖尿病。他の一人は白血病にて死亡。  
既往歴：30代より糖尿病があり糖尿病性網膜症がある（福田分類でB-1）。尿蛋白は陰性。  
現病歴：平成13年3月頃より皮膚の硬化、手指のむくみ、顔面の色素沈着を認め、近医にてSScと診断。平成13年12月頃に間質性肺炎の所見を指摘。平成14年春頃より労作時の息切れが出現し、同年4月26日に当科を受診

した。この間、レイノー症状はなかった。手指は著しい皮膚硬化を示し、爪上皮の延長、舌小帯の短縮を認め、この時点では血小板数、BUN、クレアチニンは正常域であったが、CRP陽性、蛋白尿陽性があり（表1）、入院を勧めたが拒否された。その後、息切れ、倦怠感が強くなり、同年5月23日入院となった。

入院後検査所見（表2）：modified Rodnan total skin thickness scoreにて41点と著しい皮膚硬化を示していた。ハプトグロビン低値、網状赤血球高値より溶血性貧血の存在が判明。破碎赤血球が出現し、血小板数の減少もあった。入院時にすでに腎機能障害が出現しており、急速に進行した。 $\beta_2$ ミクログロブリン、FENa高値であり、腎機能障害は腎性のものであった。レニンは高値ではあったが収縮期圧は140から160までであり、悪性高血圧の所見ではなかった。DICを疑わせるまた、検査所見はなくMPO-ANCA陰性であった。以上のことより腎機能障害は古典的な強皮症腎やANCA関連腎炎ではなく強皮症に合併したTTP様病態によるものと診断した。心エコー上心嚢液貯留が認められたが、心機能に問題はなかった。

治療経過：5月27日より1回30単位にて血漿交換を開始した。またACE inhibitor、Ca-blockerの投与、ステロイドはプレドニンを1日40~60mg、ステロイドパルス療法（5月27~29日）として1日1000mg三日間を計4クール行なった。しかし、腎機能障害は進行し6月3日より透析導入となった。6月6日呼吸状態悪化のため、ICU入室となった。一時血漿交換は中止され、FFP輸注のみとなっていたが血小板数がさらに減少したため血漿交換が再開された。連日血漿交換が行われたが血小板数の改善は見られず、2週間後に血

漿交換は中止となった。破碎赤血球は血漿交換に反応して低下したが血小板数については回復しなかった。また、経過中何度か血小板輸血がなされているがその後速やかに血小板数の減少が見られた。von Willbrand Factor cleaving protease (vWFase)は12%と低値を示した。最大で両側合わせて2100ミリリットル以上の胸水がドレナージされた。胸水の性状は滲出性であり、胸膜炎によるものと判断した。6月24日の採血でサイトメガロウイルスアンチゲネミアを認め26日よりガンシクロビルが使用された。各種治療は奏功せず、7月6日呼吸不全のため永眠された。

剖検所見：

・腎臓：腎皮質表層に点状出血を多数認めた。細動脈や糸球体内の毛細血管に硝子血栓が観察され、それに起因する糸球体硬化や小梗塞巣が観察された。硝子様血栓はfactorVIII強陽性でありフィブリノーゲンでは染まらなかった。

・肺：高度な慢性間質性肺炎の所見を示した。蜂巣肺の所見はなかった。肺泡出血がほぼ全肺野に見られ、血管破綻性に生じているためthrombotic microangiopathyに起因するものと考えられた。閉塞性肺炎の所見がありサイトメガロウイルス肺炎によるものと考えられた。胸膜にフィブリン析出が見られ、強皮症に伴う胸膜炎の像を呈していた。

・心臓：心筋の表層に連なるように点状出血が見られた。心膜に軽度のフィブリン析出を伴う心膜炎を認めた。線維化巣が所々に散見され炎症細胞浸潤を伴っており、血小板血栓による虚血性の変化と思われた。

・消化管：びまん性に中等度の粘膜出血を認めた。出血性びらんや粘膜固有層の出血が高度に認められた。

・脾臓：梗塞を認めた。  
・硝子様血栓は心臓、消化管、腎臓、脾臓、精巣で観察された。心臓には虚血性の変化が見られたが肺、腎臓、脾臓にも血栓によると思われる梗塞巣が存在した。  
最終的な死因は、SSc に合併した TTP により生じた肺胞出血による呼吸不全と思われた。

### C. 考案

本症例は急速な皮膚の硬化とともに、急速に進行する腎機能障害およびコントロール困難な胸水を合併した TTP 様病態を合併した SSc 症例である。“TTP 様”と表現することに関しては、正常血圧 SRC と典型的 SRC を分類比較した論文<sup>1)</sup>で、前者の殆どに血小板減少を記載しているが、発熱・中枢神経症状・紫斑が存在しなかったことより TTP と言えないと述べている。しかし、その治療については古典的 5 徴候の出現を待って開始されているのは手遅れになることが言われており、本症例が経過途中より ICU 管理になってから本件に関して麻酔科医との議論の対象となった。剖検所見は TTP と合致するものであり、本症例のような病態を認知しておく必要がある。すべての TTP 様病態を呈した SRC に早期血漿交換が有効とは限らないが、典型的 SRC とは対応する治療方針が異なることを認識しておかなければならない。三森は血小板を検査重点項目として挙げ、少しでも低下傾向を見たらハプトグロビンを測定、わずかな溶血があれば早期に血漿交換を開始すべき、という方針を提唱している<sup>6)</sup>。

近年、後天性 TTP 患者では血漿中の vWFPCase の活性が低下しており、この vWFPCase に対する IgG 型の阻害抗体が出現し

ていることが報告された<sup>7,8)</sup>。本症例でも vWFPCase の活性は 12% と低下しており、阻害抗体については検査されていないが、今後これら病態と予後との関連、治療法の選択についての検討が必要であると思われる。

### D. 文献

1. Helfrich DJ, et al. Arthritis Rheum 32: 1128-1134, 1989.
2. 遠藤平仁. 日臨免会誌 23: 656-670, 2000.
3. 三森明夫, 他. 日臨免会誌 23: 656-670, 2000.
4. 近藤啓文, 他. 腎と透析 51: 50-53, 2001.
5. 遠藤平仁, 他. 内科 87: 1414-1417, 2001.
6. 三森明夫. 日内会誌 90: 1427-1433, 2001.
7. Furlan M, et al. N Engl J Med 339: 1578-1584, 1998.
8. Tsai HM, et al. N Engl J Med 340: 1368-1369, 1998.

### E. 学会発表

第 47 回日本リウマチ学会総会・第 6 回強皮症研究会議

表 1. 初診時検査所見

WBC : 9800 / $\mu$ l	BUN : 21 mg/dl	抗核抗体 : 1280 倍
Hb : 9.4 g/dl	Cre : 0.8 mg/dl	抗 Topo-I 抗体 : 219.7
Plt : 28.7x10 <sup>4</sup>	UA : 6.8 mg/dl	抗 Jo-1 抗体 : 陰性
CRP : 3.0 mg/dl	LDH : 357 IU/dl	尿蛋白 : (2+)
		尿潜血 : (-)

表 2. 入院時検査所見

WBC : 10200 / $\mu$ l	BUN : 51 mg/dl	RA 因子 : 陰性
Hb : 9.7 g/dl	Cre : 1.9 mg/dl	抗 Sm 抗体 : 1.1
Plt : 16.7x10 <sup>4</sup>	LDH : 631 IU/l	抗 RNP 抗体 : 9.0
PT% : 77.4%	CK : 328 IU/l	抗セントロメア抗体 : 陰性
APTT% : 76.0%	KL-6 : 1200 U/ml	抗 ssDNA 抗体 : 4.8 AU/ml
Fibrinogen : 413mg/dl	SP-D : 229 ng/ml	抗 dsDNA 抗体 : 3.9 IU/ml
ハプトグロビン : 7mg/dl 未満	補体価 : 49.1 U/ml	抗 GAD 抗体 : 0.3 U/ml 未満
網状赤血球 : 48.0%	C3 : 93.5 mg/dl	MPO-ANCA : 10 未満
14.5 x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	C4 : 19.9 mg/dl	直接クームステスト : 陰性
CRP : 3.1 mg/dl	尿蛋白 : (2+)	間接クームステスト : 陰性
	尿潜血 : (3+)	抗血小板抗体 : 陰性
	レニン : 67.34 ng/dl	抗カルジオリピン抗体 :
	尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン : 216 $\mu$ g/day	8 U/ml 以下
	FENa : 2.8%	