

び筋膜が著明に肥厚し、わずかに小円形炎症細胞浸潤がみられた。組織内に好酸球浸潤はなかった。

経過：突然の高度の浮腫で発症し、発症時に末梢血中の好酸球の増多と高 γ グロブリン血症、MRIで筋膜炎の所見がみられたこと、その後硬化が拡大したが明らかな強皮症の内臓病変を欠き、レイノー現象や爪廓毛細血管の変化がみられないことなどより好酸球性筋膜炎と診断した。高血圧、糖尿病、狭心症を合併しており、プレドニゾロンの増量は断念しPUVA療法を開始した。治療開始後3ヶ月経過し、皮膚の硬化はわずかに軽快傾向にある。

C. 研究方法

1) 対象

過去20年間（1984-2003）に英文論文に発表された症例で下記の条件を満たす56例：好酸球性筋膜炎に特徴的な臨床像（上肢または下肢のいずれかまたは両者に瀰漫性に浮腫、皮膚硬化および皮下の硬結のうち少なくとも1つ以上）を有すること、好酸球性筋膜炎に特徴的な組織像を有すること、筋膜炎または筋膜の肥厚を病理組織学的にまたはMRIによる画像診断で確認されていること、副腎皮質ステロイド剤の全身投与を受けていること、経過観察期間が治療後3ヶ月以上であること、臨床像および臨床経過の詳細な記載があること。なお、経過中に外科的治療を受けている症例および死亡例は対象から除外した。

2) 方法

副腎皮質ステロイド剤の全身投与に対する反応により3群：副腎皮質ステロイド剤の投与により好酸球性筋膜炎の臨床症状が完全に消失（治癒）；副腎皮質ステロイド剤の投与により好酸球性筋膜炎の臨床症状が軽快し症状の

残存の有無については記載なし（軽快）；副腎皮質ステロイド剤の投与後に副作用による減量目的以外の理由で好酸球性筋膜炎に対して他の薬剤の投与が必要であった症例または明らかに臨床症状が残存した症例（難治）、に分けて臨床像、検査所見、治療を比較検討した。

D. 研究結果

1) 臨床像（表2）

難治例に12歳以下の学童が多い傾向、広範囲の病変を認める傾向にあったが統計学的な有意差は無かった。難治例に有意に斑状・線状強皮症様の皮疹を呈する症例が多く見られた。その他の項目に明らかな差は無かった。

2) 検査結果および治療（表3）

好酸球性筋膜炎の特徴である赤沈亢進、高ガンマグロブリン血症、高好酸球血症の有無について検討したが3群間に明らかな差は見られなかった。各々の絶対値についても明らかな差は見られなかった。難治例で抗核抗体陽性患者が多い傾向にあったが、統計学的な有意差はなかった。副腎皮質ステロイド剤の投与量についても3群間で明らかな差は見られなかった。

E. 考案

強皮症様皮膚硬化を呈した好酸球性筋膜炎の2例を報告した。1例は汎発性斑状強皮症様、1例は全身性強皮症様の皮膚硬化がみられた。

好酸球性筋膜炎において斑状・線状強皮症様の皮疹を伴うことは文献的にはよく知られており、頻度は3割程度であると考えられている^{3,9)}。しかし、稀な疾患であることから実際に診察する機会は少なく診断は必ずしも容易ではない。小児例、特に6歳以下の症例で

高率に合併するとされ⁶⁾、なかでも線状強皮症の臨床像を呈するものが多い。放置した場合はQOLの低下を来す可能性があり、早期の診断と適切な治療が大切である。斑状・線状強皮症様の皮疹を有する症例ではまず本症の可能性を考え、本症を疑った場合は皮膚から筋組織までを一塊とした生検を行って筋膜炎の炎症または肥厚の有無を確認すべきである⁷⁾。同様に筋膜炎の診断にMRIも有用であり、繰り返し施行可能であることから経過観察に利用価値が高い⁸⁾。

また、本症は全身性強皮症様の皮膚および皮下の硬化と関節拘縮を来すことから全身性強皮症の重要な鑑別疾患の1つに挙げられる。全身性強皮症との鑑別点として、運動後に急激に発症する症例が多いこと、末梢血中の好酸球増多や組織内への好酸球浸潤がみられること、全身性強皮症に特徴的な内臓病変やレイノー現象および手指の硬化を欠くこと、抗核抗体陰性例が多いこと、副腎皮質ステロイド剤によく反応し予後良好であることなどが挙げられている^{1,2,9)}。しかし、自験例では手指の硬化がみられ、抗核抗体陽性で現在も広汎な皮膚硬化が残存している。過去の報告例においても抗核抗体陽性例が散見され、レイノー症状や手指の硬化のある症例なども報告されている^{10,11)}。当初の報告で本症に特徴的とされた臨床像、検査所見、治療経過をすべて満たす症例はむしろ少なく³⁾、運動と無関係に発症する症例や血液悪性腫瘍の合併例なども多くみられることからheterogeneousな病因による疾患の集合体である可能性もある。このことは本症を診断する上でも考慮する必要がある。また、本症から全身性強皮症に移行したとする症例報告もあるがきわめて稀である^{11,12)}。本症の位置づけも強皮症にきわめ

て近いとするものもあるが¹¹⁾、異なる独立疾患との考えが主流である¹³⁾。いずれにしても、今後、自験例(症例2)が全身性強皮症としての側面を有するようになるか否か、臨床経過を注意深く観察したい。

硬化の残存する難治例の検討では、難治例において広範囲に病変を有する症例が比較的多く、斑状・線状強皮症様の皮疹を呈する症例が有意に多かった。斑状強皮症様の皮疹を呈した症例をみると、14例中13例が難治例に分類された。広範囲であることに加えて筋膜周囲から始まる線維化が真皮まで波及した比較的重症例が難治化する可能性が示唆される。また、難治例では12歳以下の症例が比較的多かった。斑状・線状強皮症様の皮疹の合併率が高いことと併せ、小児例ではより慎重な経過観察が必要であると思われる。

抗核抗体が難治例に比較的陽性率が高く、本症の発症に自己免疫的な機序が関与している可能性も示唆された。限局性強皮症の重症型である汎発性斑状強皮症においても通常の斑状強皮症と比較して抗核抗体の陽性率が高く、近年、その主要対応抗原がヒストンであることが示された。本症では報告例の抗核抗体のパターンは均質型、核小体型、斑紋型などで一定の傾向はないことから対応抗原は単一では無いようである。自験例(症例2)では斑紋型の抗核抗体がみられ、抗ヒストン抗体は陰性だった。本症における抗核抗体の病因的意義については、今後の検討が必要である。抗核抗体を除く臨床検査所見、副腎皮質ステロイドの使用量、経過観察期間について、難治例の特徴となるような点はみられなかった。

F. 結論

強皮症様皮膚硬化を呈する症例においては常に好酸球性筋膜炎を念頭において診察にあたるのが大切である。斑状・線状強皮症様の皮疹を伴う症例は難治化することが多く注意を要する。

G. 文献

1. Shulman LE: Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia : a new syndrome? J Rheumatol. 1974, 1 (suppl): 46.
2. Rodnan GP, DiBartolomeo AG, Medsger TA Jr, Barnes EL Jr: Eosinophilic fasciitis: Report of 7 cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome (Abstr). Arthritis Rheum. 1975, 18: 422-3.
3. Lakhnpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB: Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin Arthritis Rheum. 1988, 17: 221-31.
4. Falanga V, Medsger TA Jr: Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. J Am Acad Dermatol. 1987, 17: 648-56.
5. Hulshof MM, Boom BW, Dijkmans BA: Multiple plaques of morphea developing in a patient with eosinophilic fasciitis. Arch Dermatol. 1992, 128: 1128-9.
6. Farrington ML, Haas JE, Nazar-Stewart V, Mellins ED: Eosinophilic fasciitis in children frequently progresses to scleroderma-like cutaneous fibrosis. J Rheumatol. 1993, 20: 128-32.
7. Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA Jr, Short D: Eosinophilic Fasciitis. A pathologic study of twenty cases. Am J Pathol. 1979, 96: 493-517.
8. al-Shaikh A, Freeman C, Avruch L, McKendry RJ. Use of magnetic resonance imaging in diagnosing eosinophilic fasciitis. Report of two cases. Arthritis Rheum. 1994, 37: 1602-8
9. Sibrack LA, Mazur EM, Hoffman R, Bollet AJ. Eosinophilic fasciitis. Clin Rheum Dis. 1982, 8: 443-54.
10. Aelion JA, Wysenbeek AJ, Avidor I, Blum I. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome) with prominent synovitis. Isr J Med Sci. 1982, 18: 793-7.
11. Jarratt M, Bybee JD, Ramsdell W. Eosinophilic fasciitis: An early variant of scleroderma. J Am Acad Dermatol. 1979, 1: 221-6.
12. Frayha RA, Atiyah F, Karam P, Ali Ahmed Z, Salman SM: Eosinophilic fasciitis terminating as progressive systemic sclerosis in a child. Dermatologica. 1985, 171: 291-4.
13. Rozboril MB, Maricq HR, Rodnan GP, Jablonska S, Bole GG: Capillary microscopy in eosinophilic fasciitis. A comparison with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1982, 26:617-22.

H. 研究発表

(ア) 論文発表

投稿中

(イ) 学会発表

第 28 回皮膚脈管・膠原病研究会で発表予定

I. 知的所有権の出願・登録状況

なし

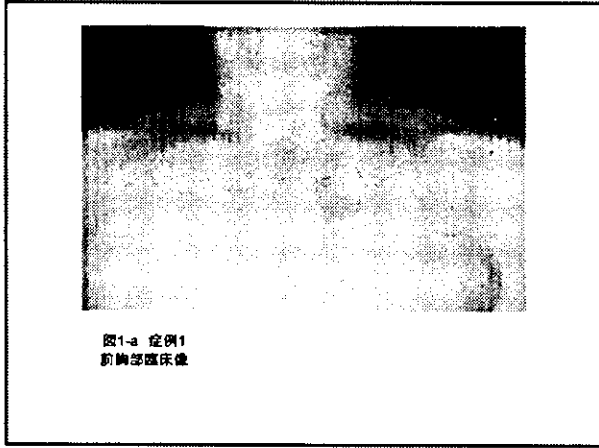


圖 1-a 症例 1 前胸部臨床像

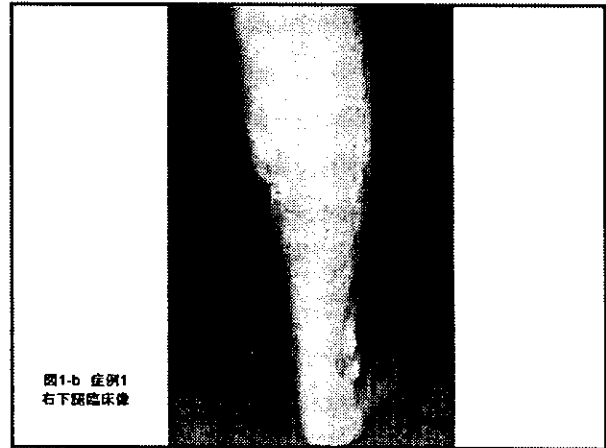


圖 1-b 症例 1 右下腿臨床像

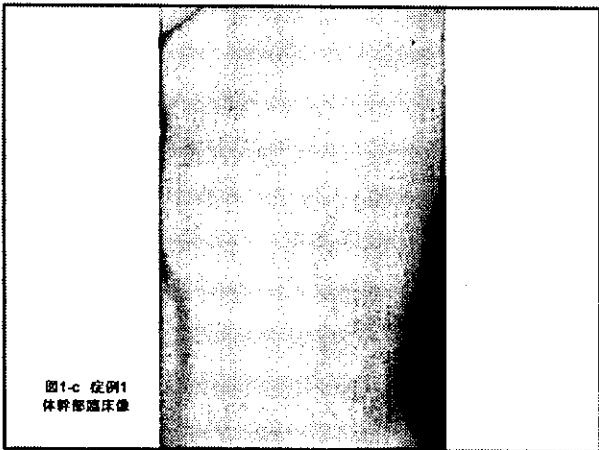


圖 1-c 症例 1 體幹部臨床像

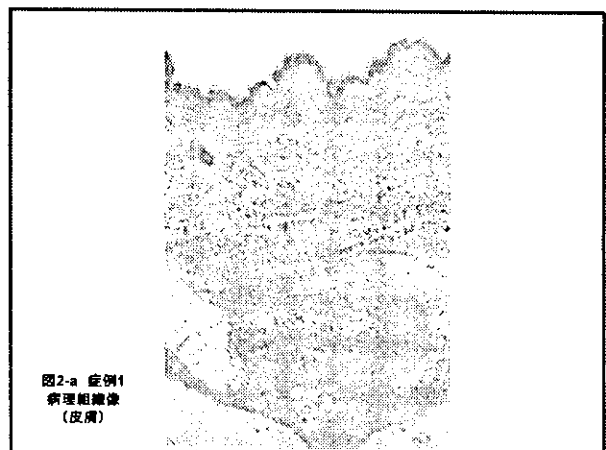


圖 2-a 症例 1 病理組織像 (皮膚)

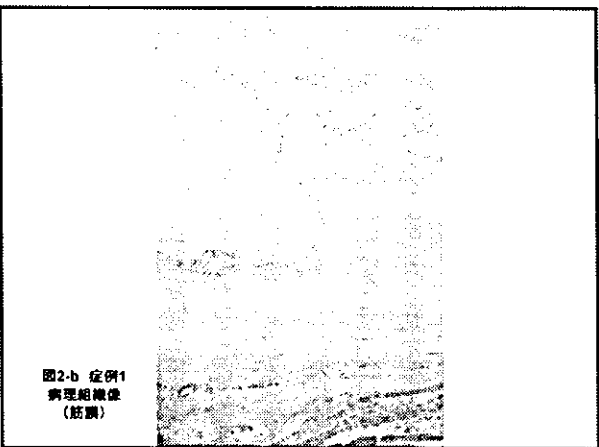


圖 2-b 症例 1 病理組織像 (筋膜)



圖 3-a 症例 2 手指臨床像 (初診時)

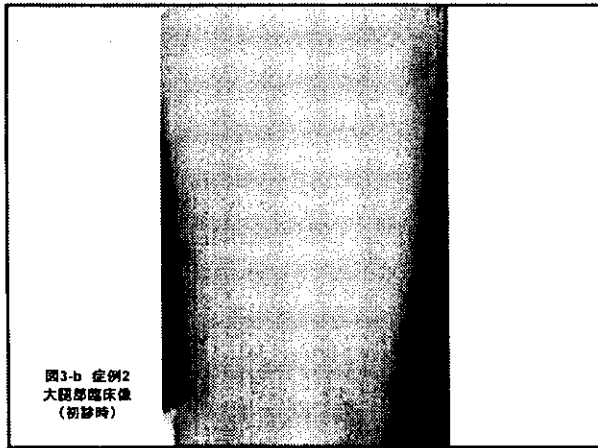


図 3-b 症例 2 大腿部臨床像 (初診時)

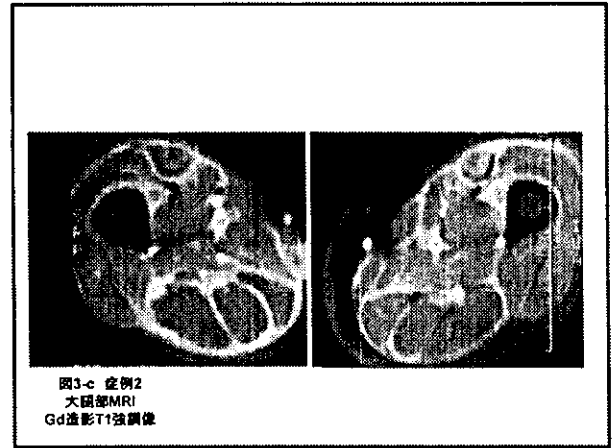


図 3-c 症例 2 大腿部 MRI Gd 造影 T1 強調像

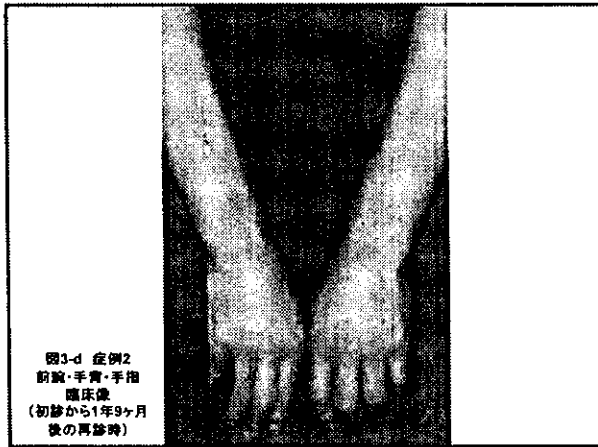


図 3-d 症例 2 前腕・手背・手指臨床像 (初診から1年9ヶ月後の再診時)

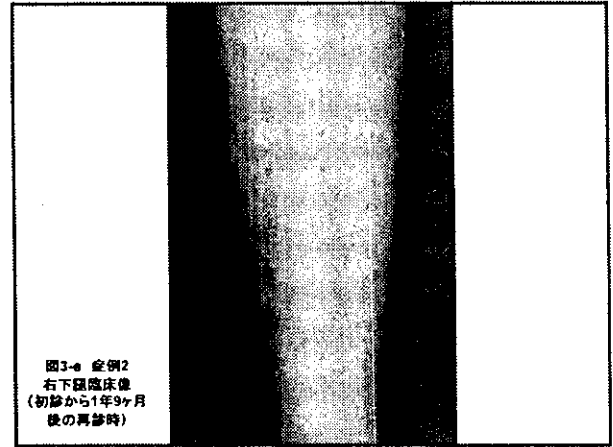


図 3-e 症例 2 右下腿臨床像 (初診から1年9ヶ月後の再診時)

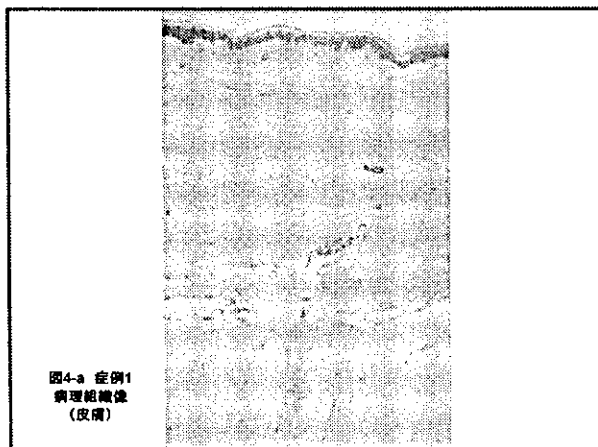


図 4-a 症例 2 病理組織像 (皮膚)

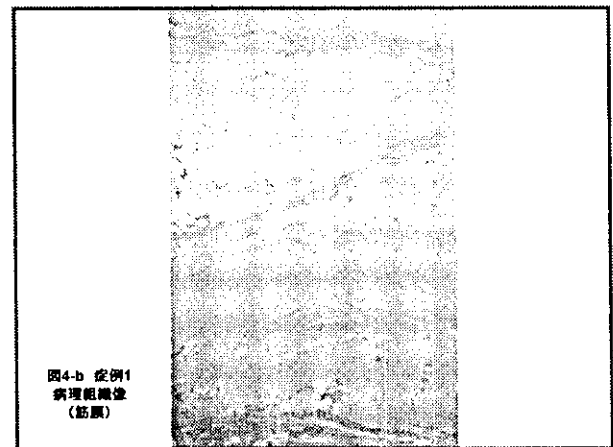


図 4-b 症例 2 病理組織像 (筋膜)

表1. 自験例と強皮症の臨床・検査所見の比較

	症例1	症例2	EF	SSc	GM
運動後の発症	+	-	+	-	-
シトリアブゾンの摂取歴	-	-	-	-	-
レイノー現象	-	-	-	++	±
筋肉痛	-	-	±	+	-
臨床像	四肢・顔面の皮膚硬化 (generalized morphea様)	四肢の皮膚硬化 (全身性強皮症様)	四肢遠位 皮膚硬化	四肢遠位 皮膚硬化	四肢の 皮膚硬化
手指の屈伸拘縮	+	+	++	+++	±
手指の硬化	-	+	-	++	±
爪陥凹化	-	-	-	++	±
経膈像	真皮、肺筋小葉間、 冠脈の増殖化	真皮、肺筋小葉間、 冠脈の増殖化	筋線主体の 増殖化	真皮の 増殖化	真皮の 増殖化
検査結果(発症時)					
肝酵素値/γ-GT (U)	52(7.3)	1076(10.1)	11	とどに1	とどに1
CPK-MV	ND	43	1	とどに1	とどに1
ANA	ND	14.3	11	とどに1	とどに1
ANA	-	++(840 sp)	±	++	±
Hydroxyproline/creatinine (μ/g)	ND	0.23	++	++	±
消化管病変	-	食道裂孔ヘルニア	-	++	±
肺病変	-	-	-	++	±
治療	PSL20mg	PSL30mg PLVA	ステロイド内服	0-ベニラミン ステロイド内服など	ステロイド内服など PLVA など
予後	皮膚硬化不変	皮膚硬化不変	良好	徐々に進行	良好

EF 特発性眼炎, SSc 全身性強皮症, GM generalized morphea
 +++ 顕微鏡的所見, ++ しばしばみられる所見, + 多くみられる所見, ± ときにみられる所見, - 通常みられない所見, ? 不明
 ND not done

表2. 副腎皮質ステロイド剤投与による治癒・改善・難治例の比較
—臨床像—

	治癒(12)	改善(8)	難治(37)
年齢(平均±SD)	3-64(37.5±17.3)	19-63(41.0±17.2)	2-78(31.0±19.0)
12歳以下	1/12	0/8	9/37
性別(男性:女性)	2:1	1:1	19:18
罹患部位	上肢または下肢 四肢または四肢・顔面	2 6	6 31
モルフェア種の皮膚硬化*	記憶有り 記憶なし	1 7	13 24
経過観察期間(月) (平均±SD)	3-96(19.0±26.0)	6-60(16.4±17.2)	4-62(16.1±12.8)

* p<0.05

表3. 副腎皮質ステロイド剤投与による治癒・改善・難治例の比較
—検査結果および治療—

	治癒(12)	改善(8)	難治(37)
検査結果			
赤血球数(>10mm/h)			
あり	6	3	21
なし	4	2	10
記憶なし	2	3	6
高γ-GTまたは高ALPase			
あり	8	0	18
なし	3	3	9
記憶なし	1	5	10
末梢血好酸球増多(>6%)			
あり	7	8	30
なし	2	0	1
記憶なし	3	0	6
抗核抗体陽性			
あり	1	0	7
なし	7	6	27
記憶なし	4	2	3
網膜中の好酸球浸潤			
あり	8	5	24
なし	4	0	8
記憶なし	0	3	5
治療			
副腎皮質ステロイド単独	10	6	17
免疫抑制	2	2	20
併用薬(症例数)	NSAID(1)	D-penicillamin(1) dapson(1)	D-penicillamin(9) hydroxychloroquine(4) MTX(4)他
ステロイド投与量 (PSL換算mg/日)(平均±SD)	3-96 (19.0±26.0)	6-60 (16.4±17.2)	4-62 (16.1±12.8)

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

全身性強皮症と鑑別を要した Acrogeria の 1 例

分担研究者 石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
研究者 橋本姿恵 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学
研究者 安部正敏 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師
研究者 和田 望 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学
研究者 横山洋子 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学

研究要旨

27歳，男性．幼少期より凍瘡があった．初診時，手全体の皮膚の萎縮性変化，外反母趾変形，手指末節の短縮，耳介の萎縮性癒痕があった．手の X 線写真では骨吸収像と短縮，動脈造影では手指動脈枝の多発性閉塞像があった．手指および前腕の皮膚生検組織，血液生化学，胸部画像所見では全身性強皮症を示唆する異常所見はなかった．ウエスタンブロット法で患者の病変部（手指）と非病変部（上腕）における培養皮膚線維芽細胞のⅢ型コラーゲン産生量を比較したところ，いずれも対照（健常人手指）に比し減少していた．本症における末梢循環障害がⅢ型コラーゲン合成異常に起因している可能性が示唆された．

A. はじめに

Acrogeria は 1941 年 Gottron により報告された肢端部皮膚の斑状色素沈着をともなう萎縮性変化，爪甲の肥厚または菲薄化，小顎症，鼻尖部の萎縮などを特徴とする疾患である^{1,2)}．本症はその特徴的な臨床像から疾患概念が確立されてきたが，現在では Gottron type の acrogeria においてⅢ型コラーゲンの生合成異常が指摘されており³⁾，COL3A1 遺伝子変異は acrogeria またはⅣ型 (vascular type) Ehlers-Danlos 症候群を来たす可能性が報告されている³⁻⁷⁾．今回，我々は著明な末梢循環不全症状から全身性強皮症との鑑別を要し，病変部および非病変部から得た培養皮膚線維芽細胞のⅢ型コラーゲン産生低下を証明

した Gottron type の acrogeria を経験したので報告する．

B. 症例

患者：27歳 男性
初診：2001年3月26日
家族歴：母に凍瘡
既往歴：特記すべきことなし．
現病歴：幼少時より顔面，耳介，指趾に凍瘡が出没し，足に胼胝腫と外反母趾が生じた．13歳頃より指尖潰瘍が出現し，尖端より徐々に手指が短縮した．指尖部の疼痛が増したため当科受診した．
現症：手指は強指症様変化を呈し，左の全手指，右5指末節は短縮していた．左3から

五指の爪甲は萎縮性で、左2指、右1、3指爪甲には淡褐色の縦走する色素線状を、MP関節背面、手指背には点状の褐色色素沈着を伴っていた(図1)。右1指尖には点状瘰癧があった。足趾は細く、足の脂肪織は減少しているように見えた。また、外反母趾変形を生じ、両側の第1、5趾の趾腹と基部の足底には拇指頭大までの胼胝腫があった(図2)。外耳輪の中央は瘰癧化し、変形していた(図3)。

鼻尖部萎縮、小顎症、低身長、脊椎側彎症、毛髪異常、白内障、音声異常、耐糖能異常、動脈硬化はなかった。

皮膚生検組織：手指の病変部では角層の軽度肥厚以外に表皮に著変なく、真皮深層の血管壁は肥厚して血管腔は狭小化していたが、膠原線維の膨化・均質化はなかった。前腕の皮膚生検組織においても真皮膠原線維の膨化・均質化は見られなかった。

手指X線所見：左4、5指の末節骨は欠損し、左1~3指、右5指の末節骨および左4、5指中節骨の吸収像がみられた。軟部組織の石灰化、関節裂隙の狭小化はなかった(図4)。

動脈造影所見：左右ともに手指動脈枝の描出は不良だった。特に左側手指では多発性に閉塞・途絶像がみられた(図5)。両上腕から前腕の動脈は良好に描出された。

臨床検査所見：血液、尿、胸部X線およびCT所見に異常はなかった。抗核抗体、抗セントロメア抗体、抗topo-I抗体、lupus anticoagulant、抗 β 2-glycoprotein I抗体は陰性で、心および食道蠕動運動機能は正常であった。以上の所見より全身性強皮症、Burger病や慢性動脈硬化性閉塞症(ASO)を否定し、経過を考慮してacrogeria(Gottron type)と診断した。末梢循環障害に対しては、アルプロスタジルの点滴静注にて症状は改善

したため、その後はニコチン酸トコフェロールおよびベラプロストナトリウム内服加療を継続している。

C. 研究方法

患者の手指病変部および上腕非病変部より得た培養皮膚線維芽細胞を用い、III型コラーゲン産生量を検討した。28歳健常女性の手指の線維芽細胞を対照とし、ウエスタンブロットを行った。ニトロセルロース膜は一次抗体anti-actin antibody(1:1000; SIGMA, St. Louis, MO)またはanti-type III collagen antibody(1:4000, SIGMA, St. Louis, MO)、二次抗体horseradish peroxidase-conjugated goat anti-mouse IgG(ICN Biomedicals, Aurora, OH)で反応させた後、ECL system(Amersham Biosciences Corp, Piscataway, NJ)を用いて検出した。検出バンドはNIH Imageにて定量した。

D. 結果

患者の病変部と非病変部から得た線維芽細胞とともに、III型コラーゲンの合成量は対照と比較して減少していた(図6)。

E. 考案

自験例では早老化症の範疇にあるWerner症候群やprogeriaの特徴的な臨床所見はなく⁹⁾、acrogeriaの臨床像と多くの点で一致をみた(表1)。特に自験例では強指症様の皮膚の変化と指尖短縮があり全身性強皮症との鑑別を要したが、前腕の皮膚硬化、免疫血清学的異常や内臓諸臓器の異常所見はみられなかった。動脈造影所見では末梢動脈枝の多発性の閉塞・途絶像がありBuerger病と類似の所見を呈していた¹⁰⁾。しかし、耳介の萎縮性瘰癧

化や幼少期からの外反母趾変形, 末梢骨吸収像 (acro-osteolysis), さらに耳介と手足が同時に障害されることは Buerger 病においては極めて稀であることから鑑別した。

Acrogeria はこれまで自験例を含め, 22 例 (男性 8 例, 女性 14 例) の本邦報告があり, 平均発症年齢は 5 歳であった¹¹⁾。骨の変化は 6 例で報告されており, acro-osteolysis¹²⁾, 手指短縮, 外反母趾変形, PIP 関節の狭小化¹³⁾, 腰椎骨粗鬆症, 指骨の osteopenia と reactive osteosclerosis などがあった¹⁴⁾。末梢骨吸収像があった 4 例中 3 例で冬季に生じる重度凍瘡の既往があった。凍瘡は寒冷に対する反応性の血行障害で, 血管自体の器質的变化はなく, 骨の変化も来さない。したがって, acrogeria と凍瘡の因果関係は不明であった。本症では過去に 1 例, 下肢の digital subtraction angiography が行われた例が報告されているが, 有意な変化はなかった¹⁴⁾。

Ⅲ型コラーゲンは真皮細胞外基質の主要構成成分で, 血管壁にも分布する。近年の報告では, Gottron type の acrogeria において COL3A1 遺伝子変異やⅢ型コラーゲンの合成減少が示されている^{3,6)}。自験例でも, Ⅲ型コラーゲンの産生は減少しており, これらの異常が血管壁や真皮の微細構造および機能異常を生じさせているのではないかと考えた。したがって重度の凍瘡や萎縮性癬痕様皮膚変化は, 寒冷に対する組織反応異常および虚血後の組織修復異常に続く変化である可能性がある。自験例は末梢循環不全とⅢ型コラーゲンの合成異常という観点から, Gottron type の acrogeria の病態を考える上で示唆に富む症例である。Acrogeria は稀な疾患であるが, 全身性強皮症の鑑別疾患として念頭におくべきと考えた。

F. 文献

- 1 Gottron H. Familiäre Acrogerie. *Arch Dermatol Syphiligr* 1941; **181**: 571-83.
- 2 De Groot WP, Tafelkruyer J, Woerdeman MJ. Familial acrogeria (Gottron). *Br J Dermatol* 1983; **103**: 213-23.
- 3 Jansen T, Paepe AD, Luytinck N, Plewig G. COL3A1 mutation leading to acrogeria (Gottron type). *Br J Dermatol* 2000; **142**: 178-80.
- 4 Pope FM, Martin GR, Lichtenstein JR *et al*. Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; **72**: 1314-16.
- 5 Pope FM, Nicholls AC, Jones PM *et al*. EDS IV (acrogeria): new autosomal dominant and recessive types. *J R Soc Med* 1980; **73**: 180-6.
- 6 Pope FM, Narcisi P, Nicholls AC *et al*. COL3A1 mutations cause variable clinical phenotypes including acrogeria and vascular rupture. *Br J Dermatol* 1996; **135**: 163-81.
- 7 Smith LT, Schwarze U, Goldstein J, Byers PH. Mutations in the COL3A1 gene result in the Ehlers-Danlos syndrome type IV and alterations in the size and distribution of the major collagen fibrils of the dermis. *J Invest Dermatol* 1997; **108**: 241-7.
- 8 Abe M, Ho CH, Kamun KE, Grinnell F. Different molecular motors mediate PDGF and LPA-stimulated floating collagen matrix contraction. *J Biol Chem* 2003; **278**:

47707-12.

- 9 Burton JL, Lovell CR. Premature ageing syndromes. In: Textbook of Dermatology (Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds), 6th edn, Vol. 3. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1998; 2058-61.
- 10 Hoppe B, Lu JT, Thistlewaite P, *et al.* Beyond peripheral arteries in Buerger's disease: Angiographic consideration in thromboangiitis obliterans. *Surg Today* 2001; **31**: 754-58.
- 11 武者 功. Akrogerie の 1 例. *臨牀皮泌* 1957; **11**: 120-2.
- 12 Dowd PM. Reaction to cold. In: Textbook of Dermatology (Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds), 6th edn, Vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1998; 960-61.
- 13 Matsumura Y, Hamanaka H, Okuwa T. A case of acrogeria. *J Dermatol* 1993; **20**: 572-6.
- 14 木根淵明, 山陰昭生, 山崎雙次 他. 若年性パーキンソン病を合併した Acrogeria の 1 例. *皮膚臨床* 2000; **42**: 109-12. (In Japanese)

G. 研究発表

1. 論文発表

Hashimoto C, Abe M, Onozawa N, Yokoyama Y, Ishikawa O. Acrogeria (Gottron type): a vascular disorder? *Br J Dermatol* 2004; **151**: 497-501.

2. 学会発表

第 321 回日本皮膚科学会東北六県合同地方会
(平成 15 年 2 月 9 日 仙台)

H. 知的所有権の出願・登録状況 なし

表1 Acrogeriaの臨床像

自験例

発症年齢	7歳以下	○
身長・体型	低身長～正常	○
顔貌	小下顎症, 鼻尖部の萎縮	×
皮膚	皮膚萎縮(四肢末端, 鼻, 耳), 凍瘡, 皮下脂肪織の減少, 色素斑, 皮下静脈透見	○
爪甲の変化	萎縮性あるいは肥厚性	○
骨・関節	外反母趾変形, 手指のacro-osteolysis, 骨粗鬆症, 脊椎側彎症	○
皮下軟部組織	石灰沈着なし	○
毛髪	変化なし	○
白内障	なし	○
音声の変化	なし	○
耐糖能異常	なし	○
動脈硬化	正常	○
寿命	特に短くない	○

旗持 淳, 皮膚臨床 42, 特 40, 1670-2, 2000. 一部改変

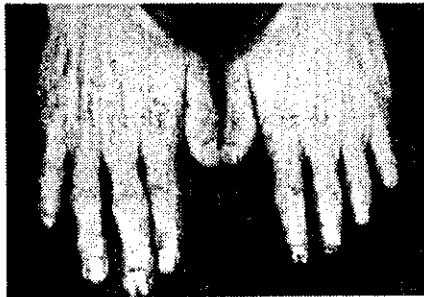


図1 手指の臨床像. 皮膚および爪は萎縮性である.

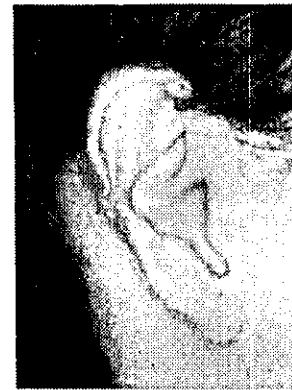


図3 耳介の臨床像. 萎縮性の瘢痕と変形がある.



図2 足の臨床像. 外反母趾変形があり, 足趾は細く脂肪織も減少しているように見える.



図4 手のX線所見. 末節骨または中節骨の短縮や吸収像がある (R; 右, L; 左).

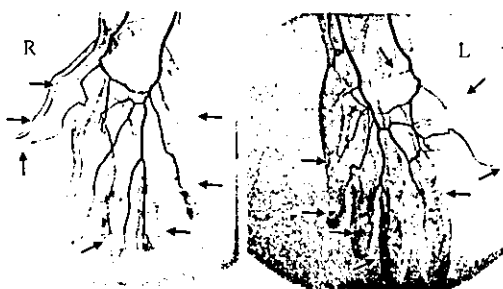


図5 手の動脈造影所見. 末梢動脈枝の多発性の閉塞・途絶像がある (矢印). 特に左側で顕著である (R; 右, L; 左).

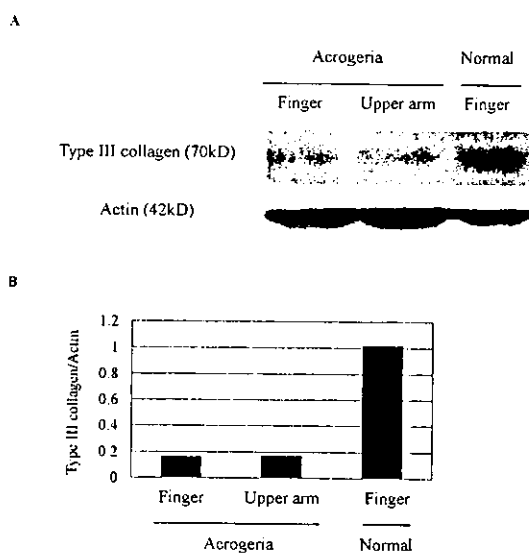


図6 III型コラーゲン産生量の Immunoblot analyses. A: Immunoblot blot analysis. Lane 1: 患者病変手指 Lane 2: 患者非病変部上腕 Lane 3: 健常人手指 B: Relative intensity of the bands. III型コラーゲンのバンドを NIH image を用いて定量し, それぞれアクチンで補正した.

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

前腕の浮腫性硬化が急速に進行した全身性強皮症の1例

分担研究者 室 慶直 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織
病態学助教授
協力者 廣田真弓実 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学医員
協力者 富田 靖 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授

研究要旨

症例は、38歳女性の limited 型強皮症の患者。平成16年5月頃より、1ヶ月間で急速に両前腕の浮腫性硬化が出現した為、プレドニゾロン20mg/日によるステロイド治療開始。2週間で Total skin thickness score 15点から9点に改善がみられた。また、重症度分類・治療指針試案（2004）に基づき、臓器別重症度評価も行った。

A.はじめに

今回我々は、1ヶ月間で急速に両前腕の浮腫性硬化が出現した limited 型強皮症の1症例に対して、速やかにステロイド治療を開始し、2週間で Total skin thickness score (TSS) の改善を認めた為、報告する。また、重症度分類・治療指針試案（2004）に基づき、同症例に対して臓器別重症度評価も行った為、併せて報告する。

B.症例

症例：38歳、女性。
主訴：両前腕の掻痒と浮腫、下痢、胸焼け。
既往歴：シェーグレン症候群の合併あり。
家族歴：父 糖尿病、母 乳癌手術。
現病歴：平成11年12月頃より顔面浮腫と手指腫脹を自覚。平成12年9月当科初診。Limited cutaneous systemic scleroderma (ISSc)と診断され、以後外来通院。平成16年

5月頃より急速に両前腕の浮腫性硬化が出現し、6月入院。

入院時身体所見：身長148.6cm、体重51.6kg、体温36.2℃、血圧120/91mmHg、脈拍78回/分・整、両前腕の浮腫性硬化（図1）、両上下肢・腹部・臀部に livedo、爪上皮延長と出血点、Raynaud 症状あり。指尖潰瘍なし、肢端壊疽なし。TSS 15点。

入院時検査所見：

<血液検査>

抗核抗体 640倍 (Discrete speckled)、抗セントロメア抗体 (ELISA) 225.3、IgG 1160mg/dl、IgA 138mg/dl、IgM 232mg/dl、WBC 9700/ μ l、CRP 0.1mg/dl、赤沈1時間値 16.7mm、BUN 16mg/dl、Cr 0.5mg/dl、CK 75IU/l、ミオグロビン 18ng/ml、アルドラーゼ 4.2IU/l、KL-6 273U/ml、SP-D 27.4ng/ml。

<尿検査>

蛋白 (+)、潜血 (-)、24時間 Ccr 88.19ml/min。

経過：

入院後、プレドニゾロン（PSL）20mg/日の内服により、TSSは入院時15点から退院時の2週間後には9点に改善がみられた。現在では外来にてPSL12.5mg/日内服に減量して経過観察中であるが、図2のように、PSL導入前の入院時と比較して手指から前腕にかけての浮腫性硬化の改善がみられている。

皮膚及び皮膚以外の臓器についても、臓器別重症度を評価した。以下に、今回の症例での臓器別重症度評価の結果を示す。

<臓器別重症度評価>

(1)全身一般：0 (Normal)

(2)血管：1 (Mild)

(3)皮膚：2 (Moderate)

(4)関節：0 (Normal)

(5)消化管

上部消化管病変：2 (Moderate)

下部消化管病変：1 (Mild)

(6)肺

間質性肺疾患：0 (Normal)

肺高血圧症：0 (Normal)

(7)心：0 (Normal)

(8)腎：0 (Normal)

PSL治療により、皮膚の重症度は2 (moderate) から1 (mild) に改善した。しかし、消化管病変に関しては特に改善をみていない。

C. 考案

今回我々は、1ヶ月間で急速に両前腕の浮腫性硬化が出現したISScの1症例に対して、PSL20mg/日の内服治療を開始し、2週間で

TSS15点から9点への改善を認めた。重症度分類・治療指針試案（2004）によると、皮膚硬化に対するステロイド治療の適応としては、①diffuse cutaneous SScの早期例：皮膚硬化出現6年以内、②触診にて、浮腫性硬化が主体、③急速な皮膚硬化の進行：数ヶ月～1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行、の以上3項目のうち、2項目以上を満たせばステロイド治療を考慮するとある。自験例では上記②、③の条件が当てはまるものと思われる。また、重症度分類・治療指針試案（2004）によると、初期量としてはプレドニゾロン20～30mg/日で、初期量を2～4週続けて、皮膚硬化の改善の程度をモニターしながら、その後2週～数ヶ月毎に約10%ずつゆっくり減量していくとある。自験例でも重症度分類・治療指針試案（2004）に従い、初期量をPSL20mg/日で開始し、2週間でTSSの改善を認めた為、退院2ヶ月後の外来にてPSL12.5mg/日まで減量し、経過観察中であったが、両手指から前腕にかけての浮腫性硬化の改善を認め、現在のところ再燃はみられていない。また、経過観察上、臓器別重症度評価をスコア化することで、各臓器の病状の変化が捉えやすく、将来的にこの重症度分類・治療指針試案（2004）の更なる普及が望まれる。

D. 文献

なし

E. 学会発表

第229回 日本皮膚科学会東海地方会



初診時

今回入院時

図1：左が初診時、右が入院時の写真。入院時には、両手指から前腕にかけての浮腫性硬化を認めた。



PSL開始前(入院時)

PSL12.5mg/日内服時

図2：左がPSL開始前の入院時、右が退院2ヶ月後のPSL12.5mg/日に減量時の写真。両手指から前腕にかけての浮腫性硬化の改善がみられた。

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

重複癌を伴った強皮症の2例

分担研究者 室 慶直 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織
病態学助教授
協力者 杉浦一充 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師
協力者 杉山亜希子 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学医員
協力者 富田 靖 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授

研究要旨

汎発性強皮症に重複癌を合併した2症例を経験した。症例1は55歳、女性。30歳時に強皮症と診断された。約20年後に多発性骨髄腫、その2年後に右肺癌を併発した。症例2は58歳、女性。26歳時に強皮症と診断された。約30年後に直腸癌、その5年後に両側肺癌を併発した。2症例とも肺癌を有していた。

A. はじめに

膠原病に悪性腫瘍が併発することは、特に皮膚筋炎においてはよく知られているが、最近強皮症でも注目されてきている¹。強皮症に重複癌を合併した稀な2症例を経験したため報告する。

B. 症例

症例1:55歳、女性。

30歳時に強皮症(diffuse type)と診断された。手指の腫脹および硬化、指尖陥凹性癬痕あり、レイノー症状を認めた。抗核抗体陽性(speckled)、抗RNP抗体陽性、抗Scl-70抗体陽性。50歳時に間質性肺炎が出現し、以降、血行改善薬にて経過観察をしていた。平成13年3月の52歳時、上咽頭腫瘍の生検から多発性骨髄腫を診断され、化学治療(VAD4クール)施行の後、平成15年、エンドキサン

大量(計5200mg)使用後、自家末梢血幹細胞移植により多発性骨髄腫は寛解した。しかし、平成16年4月に原発性右肺腺癌の併発が確認され、同年5月呼吸不全にて永眠した。症例2:58歳、女性。

26歳時に強皮症(diffuse type)と診断された。手指の拘縮、レイノー症状を認めた。抗核抗体陽性(speckled)、抗RNP抗体陽性、抗Scl-70抗体陰性、抗セントロメア抗体陰性。明らかな間質性肺炎の併発なく、パラメゾン2mg/dayの維持治療にて経過観察をしていた。平成9年9月の50歳時に直腸癌と診断されたが、腫瘍全摘切除術にて治癒した。化学治療は施行していない。その後、平成14年10月原発性右肺腺癌を併発し、右肺下葉切除を施行した。さらに平成15年4月原発性左肺腺癌を併発し、左肺下葉部分切除、縦隔リンパ節廓清を施行した。現在まで再発はない。

C. 考察

強皮症に合併する悪性腫瘍については、1953年Zatuchniら²が強皮症に肺癌の合併を報告して以来、いくつかの報告がなされている¹。合併する悪性腫瘍は本邦では男女とも肺癌が多く³、合併率は8.8%といわれている。欧米では男性では肺癌であるが、女性では乳癌の合併が多い¹。

強皮症と悪性腫瘍の合併を理解する上では、次の3つの機序⁴が考えられている。

1. 全身的な免疫力低下による発癌
2. 強皮症の病変を基盤とした癌の発生
3. carcinoid, multiple myeloma のように悪性腫瘍からの強皮症様症状の出現

1に関しては、治療に用いるステロイドなどのさまざまな免疫抑制薬剤との関与があると思われるが、特に強皮症患者においては、NK cell 活性の低下^{5,6}、c-myc, c-myb, c-ras の癌遺伝子の発現が増幅⁷するとの報告があり、なんらかの特別な関連もあるものと思われる。2については、特発性間質性肺炎(以下: IIP)から肺癌発生率が高いこと⁸が知られているように、強皮症に合併した間質性肺炎から肺線維症を経て肺癌発生が考えられる。しかし、IIP と強皮症に合併した間質性肺炎のそれぞれから発生した肺癌を比較すると、その病理像の特徴が異なるとする意見もあり、単に同一機序とはいえないとの指摘もある⁹。3については、悪性腫瘍の Dermadrome としての強皮症であり、悪性腫瘍より放出されるホルモンやサイトカインなどの物質が強皮症様症状を来すという考え方である。この場合、癌発生後に強皮症が出現または増悪する場合、および、強皮症の発症から癌発生までが比較的短い場合に考慮するべきであろう。

今回、自験例は2例とも強皮症診断後20年

以上の後に重複癌を来しており、強皮症の病変を基盤とした癌の発生を支持する。しかし症例1については多発性骨髄腫に対し強力な化学療法を施行しており、肺癌の原因となった可能性も否定できない。なお、現在までに本邦では重複癌を合併した強皮症は自験2例を含め6例のみの報告^{10~13}である。

D. 結論

悪性腫瘍を合併する膠原病として、強皮症もそのリスクを考慮する必要がある。特に肺癌が強皮症で比較的高頻度に合併するが、自験例のように重複癌の可能性も考慮し、強皮症患者の注意深い観察が重要である。

E. 文献

1. 武田 誠司:日臨免誌, 27:389-396, 2004
2. Zatuchni J et al:Cancer, 6:1147-1158, 1953
3. Okayasu I, Cancer, 54:1841-1844, 1984
4. 片山 治子ほか:皮膚臨床, 24:1155-1161, 1982
5. Edward BM et al: Arthritis Rheum, 31, 1515-1523:1988
6. Majwski S et al:Br J Dermatol, 116, 1-8:1987
7. Alice K et al: Arthritis Rheum 32:430-436, 1989
8. 本間日臣ほか:日本臨床, 41(春季増刊):427-436, 1983
9. 横山靖ほか:皮膚臨床, 42:277-279, 2000
10. 松河美和ほか:皮膚 43:105-110, 2001
11. 前川嘉洋ほか:西日皮膚 60:405, 1998
12. 牛山理ほか:九州リウマチ 15:147-150, 1996
13. 平林徹ほか:日皮会誌 95:917, 1985

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

Morphea 様皮疹で初発した全身性強皮症の臨床的特徴

分担研究者 藤本 学 東京大学医学部附属病院皮膚科助手
分担研究者 尹 浩信 東京大学医学部皮膚科講師
協力者 玉置邦彦 東京大学医学部皮膚科教授

要旨

多発するMorphea様皮疹が先行し、generalized morpheaと診断され、後に全身性強皮症の症状を呈した2例を報告した。初診時の所見として、四肢に対称性の分布を呈し、爪郭部出血点が認められた点が限局性強皮症としては非定型的であり、これらは全身性強皮症の発症に留意すべき所見と考えられた。このように「限局性強皮症から全身性強皮症に移行する例」は、当初より全身性強皮症の性質を有しており、全身性強皮症の症状としてのmorphea様皮疹で初発したと捉えるのが適当と考えられた。

A. 緒言

限局性強皮症 (localized scleroderma; LSc) と全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) は、ともに皮膚の硬化性変化を呈し組織学的に膠原線維の増生をみる点は共通しているが、両者は異なる疾患単位であり、LScからSScへ移行することは通常ない。しかしながら、LScからSScへ進展ないし移行したとされる例も少数ながら存在することもまた事実である。Christianson¹⁾によれば235例中2例、Jablonska²⁾によれば253例中6例がLScからSScを発症したと報告されている。LScとSScでは経過や予後が大きく異なるため、LScのうちどのような例がSScに進行するリスクが高いのか、また

そのような例を最初から予測することができるかは臨床的にきわめて重要である。これは、SScに移行する可能性が高い例を注意深くフォローする必要があるということとともに、SScに移行しないであろう例に対しては元来予後のよい症例に必要な以上の心配を与えずにすむという意義があると考えられる。

われわれはmorphea様皮疹で初発し、当初generalized morpheaと診断されたが、後にSScの症状が出現し、結果的にSScであった2例を経験したので報告するとともに、両者に共通した臨床的所見についてまとめた。

B. 症例

症例1：60歳，女性

初診：1992年7月27日

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：初診の6カ月前より，特に誘因なく前腕，下肢に自覚症状を欠く紅斑が出現し，徐々に増数・拡大してきた。近医皮膚科で結節性紅斑を疑われ，スリダクを処方されたが，発熱，肝機能異常が出現し，当院内科に入院。スリダク中止にて発熱，肝機能異常は軽快したが，皮疹が改善しないため，当科紹介受診。

現症：四肢に母指頭大から手掌大くらいまでの類円形から不整形の浸潤をともなう暗紅色斑から褐色斑が対称性に多発し，一部には硬化をともなっていた（図1）。躯幹にも同様の皮疹が散在。自覚症状はない。手指には硬化はないが，爪郭部に出血点が多発していた。組織学的所見：真皮から皮下脂肪織にかけて膠原線維の増生。

検査：リウマチ因子陽性，抗核小体抗体陽性。IgGが1881 mg/dlと軽度高値。抗topoisomerase I抗体陰性。抗SS-A抗体陽性。

経過：Generalized morpheaと診断し，Very Strongクラスの副腎皮質ステロイド外用を開始した。皮疹はさらに増数・拡大するも，色素沈着を残して徐々に消褪した。しかしながら，初診の9カ月後頃より，手指から前腕の皮膚硬化が出現した。臨床像および前腕伸側の皮膚生検の組織学的所見よりSScと診断した。PSL 15 mg/日より内服を開始し，皮膚硬化は著明に改善した。初診から12年後の

現在までレイノー現象はなく，食道蠕動低下以外に肺線維症などの内臓病変は認められていない。

症例2：36歳，女性

初診：1994年12月5日

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：初診の10カ月前より，両膝に紅斑が出現し，その後四肢，躯幹に増数・拡大してきた。6カ月前に近医皮膚科にてCKの軽度上昇から皮膚筋炎を疑われ，ベタメサゾン0.5 mg/日内服を開始したが，1カ月前に通院・内服をやめてしまった。その後も皮疹の拡大が続くため，当科受診。

現症：下肢および躯幹に手掌大までの不整形の浸潤をともなう暗紅色斑が対称性に多発し，一部には硬化をともなっていた（図2）。軽度のそう痒あり。手指には硬化はないが，爪郭部に出血点が多発していた。

組織学的所見：真皮から皮下脂肪織にかけて膠原線維の増生。

検査：抗核小体抗体陽性。抗topoisomerase I抗体陰性。

経過：Generalized morpheaと診断。PSL 20 mg/日より内服を開始した。皮疹は急速に消褪し，軽度の色素沈着のみとなった。PSLは徐々に減量。しかしながら，初診の2年後に右IV指のレイノー現象が出現し，ほぼ同時期より手指から前腕の皮膚硬化が出現した。さらにレイノー現象は両手指に出現するようになった。胸焼けも自覚。臨床像および前腕伸側の皮膚生検の組織学的所見よりSScと診

断。PSLを再び 15 mg/日に増量。皮膚硬化は著明に改善した。初診から10年後の現在まで逆流性食道炎以外の内臓病変は認められていない。

C. 考案

自験2例にはいくつかの共通する通常のLScあるいはgeneralized morpheaとしては非定型的な所見が認められた。まず、Morphea様皮疹が四肢・軀幹に对称性に多発していた点があげられる。特に四肢に生じる限局性強皮症は通常片側優位であることはよく知られている。次に、初診時からの爪郭部出血点(NFB)が認められていたことである。NFBは全身性強皮症の早期から出現し、特異性が高い所見である。また、2例ともに抗核小体抗体陽性であったが、抗核小体抗体も全身性強皮症に比較的特異的である。これらの所見は、SScへ移行する可能性を示唆していたと考えることができる。

自験例のような症例はgeneralized morpheaとSScが偶然合併したと解釈することも可能である。しかしながら、全身性強皮症患者に経過中Morphea様皮疹がしばしば認められることが知られており、その頻度は久保³⁾によれば全身性強皮症 360例中 15例(4.4%)と高率であり、発症より2年以内が15例中13例であることから、単なる両者の合併ではなく、全身性強皮症の一症状と捉えるのが適当であると考えられている。自験例もMorphea様皮疹の出現から数年以内にSScの発症をみており、このようにmorpheaが先行した場合も単なる合併ではなく一つの疾患

の一連の変化と考えるべきであろう。

最後に自験例では、Morphea様皮疹、全身性強皮症の手指・前腕の硬化とともに副腎皮質ステロイド内服が非常に有効であった。また、経過中、内臓病変は逆流性食道炎のみで他の重篤な臓器病変は出現していない。したがって、このような例にはステロイドが有効で軽症な群が存在することも考えられる。

D. 結語

初診時、generalized morpheaと診断され、後に全身性強皮症の症状を呈した2例を報告した。初診時の所見として、四肢に对称性の分布を呈し、NFBが認められるなど、限局性強皮症としては非定型的であった。これらは全身性強皮症の発症に留意すべき所見と考えられる。このように「限局性強皮症から全身性強皮症に移行する例」は、当初より全身性強皮症の性質を有しており、全身性強皮症の症状としてのmorphea様皮疹で初発したと捉えるのが適当と考えられた。

E. 文献

1. Christianson HB et al. Localized scleroedema: a clinical study of two hundred and thirty-five cases. Arch Dermatol 74:629-639, 1956
2. Jablonska S. Measurement of sensory chronaxie as a diagnostic procedure in scleroderma. Br J Dermatol. 92:223-7, 1975.
3. 久保正英ほか：経過中に斑状強皮症様局面を生じた汎発性強皮症の2例 皮膚臨床