

CQ10 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？

推奨文

皮膚潰瘍に対する多くの手術療法は有用性が確立しておらず、安易な切断術は推奨できないが、分層植皮術は有用と考えられる。

推奨度：C1

解説

皮膚潰瘍に対する分層植皮術の有用性に関しては多くの症例報告がなされている^{20,21)}。これらの報告では、当然のこととして内服、外用、デブリードメントを行い潰瘍での血流の改善、肉芽形成後に分層植皮術を行い、潰瘍が上皮化した例が報告されている^{20,21)}。以上より分層植皮術は皮膚潰瘍に有用と考えられる。

動脈バイパス術に関しては、DeguchiらはSSc患者6例に動脈バイパス術を試行しその結果を報告している²²⁾。6例中5例でバイパスした動脈が閉塞し、下肢切断に至るあるいは皮膚潰瘍の持続が続くと報告され²²⁾、報告は少ないものの動脈バイパス術は皮膚潰瘍に有用ではないと考えられる。

潰瘍を有する指趾、あるいは下肢の切断に関しては、切断断端に潰瘍・壊疽が生じた報告も多いため簡単に切断せず敗血症の誘因となっているなどの他の要因のある場合に慎重に検討すべきである。

CQ11 交感神経切除術は血管病変に有用か？

推奨文

交換神経切除術の血管病変に対する有用性が示されておらず、手術後の合併症の問題もあり推奨されない。

推奨度：C2

解説

SSc患者のレイノー症状に対する、交換神経切除術の有用性を検討した報告は現在まで全て症例報告である^{26,27)}。レイノー現象による疼痛の改善が見られたとする報告が多いが、皮膚温の改善は認められず、また術後敗血症や術創部の癒痕形成、術後指趾切断例も報告されており²⁶⁾、有効性が明らかでないばかりか手術後の合併症の問題もあり推奨されない。

CQ12 交感神経ブロックは血管病変に有用か？

推奨文

交換神経ブロックは血管病変に対する治療として考慮してもよい。

推奨度：C1

解説

SSc患者の血管病変に対する、交換神経ブロックの有用性を検討した報告は現在まで数例の症例報告を見るのみである^{28,29)}。従来の治療抵抗性の症例に対して有効であったという報告もあり、明らかな有効性は示されてい

ないが、血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

CQ13 スタチンは血管病変に有用か？

推奨文

スタチンは血管病変に対する治療として考慮してもよいが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：C1

解説

SSc 患者の血管病変に対する、スタチンの有用性に関する検討結果が報告されている³⁰⁾。84 例の SSc 患者を対象として、56 例がスタチン 40 mg を 4ヶ月内服し、28 例がプラセボを内服した。スタチン内服群はレイノー現象の VAS 値、指趾潰瘍の重症度、疼痛スケールがプラセボ群と比較して低値であったと報告されている³⁰⁾。しかしながら、保険適応もなく、脂質異常を伴わない症例への安全性が確立せず、重篤な副作用の報告もあるため適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ14 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は？

推奨文

トラフェルミン、プロスタグランジン E₁ 軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシンナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用である。

推奨度：トラフェルミン=C1、プロスタグランジン E₁ 軟膏=C1、白糖・ポビドンヨード配合軟膏=C1、
ブクラデシンナトリウム軟膏=C1

解説

SSc の皮膚潰瘍に対する、トラフェルミンの有用性については多くの症例報告がある³¹⁻³³⁾。それぞれ SSc 患者における難治性皮膚潰瘍に対するトラフェルミンの有用性を報告しているが、他の治療で難治であった皮膚潰瘍がトラフェルミンによって治癒した例が報告されている³¹⁻³³⁾。

プロスタグランジン E₁ 軟膏の有用性に関しては症例報告が散見されるのみである³⁴⁾。SSc 患者の皮膚潰瘍に用いられているが、その有用性に関する記載も乏しい。

白糖・ポビドンヨード配合軟膏は種々の皮膚潰瘍に用いられているが、SSc の皮膚潰瘍に対する有用性については報告がなく、専門家の意見として紹介されているのみである³⁵⁾。

SSc の皮膚潰瘍に対する、ブクラデシンナトリウム軟膏の有用性については多くの症例報告がある^{36,37)}。これらの症例報告ではブクラデシンナトリウム軟膏の SSc の難治性皮膚潰瘍の上皮化に対する有用性を報告している^{36,37)}。

【文献】

- 1) Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, et al. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 3312-6. (レベル IV b)
- 2) Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheum* 2009, 28: 807-13. (レベル IV b)
- 3) Finch MB, Dawson J, Johnson GD. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. *Clin Rheumatol* 1986, 5: 493-8. (レベル II)
- 4) Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1841-7. (レベル I)
- 5) Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol* 1999, 26: 2173-8. (レベル II)
- 6) 西岡 清、片山一朗、近藤恵文、他. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する薬物療法の評価. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成7年度研究報告書 2248-57. (レベル IV b)
- 7) 佐藤伸一、室井栄治、小村一浩、他. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾールの有効性. *臨床と研究* 2007、84 : 984-6. (レベル IV b)
- 8) Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol* 2003, 92: 1310-5. (レベル II)
- 9) Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1-α-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001, 28: 786-94. (レベル IV b)
- 10) Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2007, 56: 3837-46. (レベル II)
- 11) Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 2646-2655. (レベル II)
- 12) 清水隆弘、郷良秀典、藤田直紀. 足背動脈の閉塞を伴った全身性強皮症—アルガトロバンが有効であった1例. *皮膚臨床* 2005, 47: 638-9. (レベル V)
- 13) 川筋綾子、長谷川稔、竹原和彦 : 全身性強皮症による足趾潰瘍. *皮膚診療* 2005、71-4、2005. (レベル V)
- 14) 古川福美、瀧川雅浩、白浜茂穂、他. 皮膚潰瘍に対する選択的抗トロンピン剤 (Argatroban) の臨床的検討. *皮膚紀要* 1995、90 : 415-2. (レベル IV b)
- 15) Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, et al. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology* 2006, 45: iii45-8. (レベル V)
- 16) Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008, 47: 464-6. (レベル IV b)
- 17) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelial receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 3985-93. (レベル II)
- 18) Kumar N, Griffiths B, Allen J. Thermographic and symptomatic effect of a single dose of sildenafil citrate on Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a potential treatment. *J Rheumatol* 2006, 33: 1918-9. (レベル V)
- 19) Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005, 112: 2980-5. (レベル II)
- 20) Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS, et al. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol* 2005, 32: 2440-2. (レベル V)
- 21) Markus YM, Bell MJ, Evans AW, et al. Ischemic scleroderma wounds successfully treated with hyperbaric oxygen therapy. *J Rheumatol* 2006, 33: 1694-6. (レベル IV b)
- 22) 尹 浩信、青井 淳、牧野貴充、他. 高圧酸素療法が有効であった全身性強皮症に伴う指趾潰瘍の4例. 厚

生労働科学研究費補助金特定疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」平成 20 年度総括・分担研究報告書 2009：22-5. (レベル IV b)

- 23) Hafner J, Kohler A, Enzler M, et al. Successful treatment of an extended leg ulcer in systemic sclerosis. *Vasa* 1997, 26: 302-4. (レベル V)
- 24) 井上有紀子、越後岳士、長谷川稔、他. 全身性強皮症にみられた難治性下腿潰瘍：巨大子宮筋腫と抗リン脂質抗体が誘因と考えられた 1 例. *臨床皮膚* 2006, 60：1002-5. (レベル V)
- 25) Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, et al. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic sclerosis. *J Vasc Surg* 2009, 49: 918-23. (レベル V)
- 26) Stratton R, Howell K, Goddard N, et al. Digital sympathectomy for ischaemia in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1997, 36: 1338-9. (レベル V)
- 27) Hafner J, Della Santa D, Zuber C, et al. Digital sympathectomy (microarteriolysis) in the treatment of severe Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1997, 137: 1019-20. (レベル V)
- 28) Klyszcz T, Junger M, Meyer H, et al. Improvement of acral circulation in a patient with systemic sclerosis with stellate blocks. *Vasa* 1998, 27: 39-42 (レベル V)
- 29) Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, et al. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2002, 29: 102-6. (レベル V)
- 30) Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008, 35: 1801-8. (レベル II)
- 31) Yamanaka K, Inaba T, Nomura E et al. Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma. *Cutis* 2005, 76: 373-6. (レベル V)
- 32) 牧野貴充、丸尾圭志、古城八寿子、他. 抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の 1 例. *皮膚臨床* 2007, 49：435-7. (レベル V)
- 33) 長谷川稔、佐藤伸一、竹原和彦、他. 全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍におけるフィブラストスプレー（遺伝子組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子）の使用経験. *臨床と研究* 2002, 79：2022-5. (レベル V)
- 34) 鋤塚 大、穂山雄一郎、富村沙織、他. 若年性全身性強皮症の 3 例. *西日本皮膚科* 2008, 70：371-6. (レベル V)
- 35) 尹 浩信. 膠原病のプライマリ・ケアー早期診断と治療指針 強皮症. *総合臨床* 2007, 56：497-501. (レベル VI)
- 36) 福沢正男、小岩原冬子、王 玉来、他. 下肢の難治性潰瘍を合併した全身性強皮症. *皮膚診療* 1996, 18：693-6. (レベル V)
- 37) 馬野詠子、伊藤祐成、永島敬士. Dibutyryl Cyclic AMP の皮膚潰瘍に対する臨床的応用. *西日皮膚* 1988, 50：130-4. (レベル V)

9. 血管

0 (normal)	normal
1 (mild)	Raynaud's phenomenon
2 (moderate)	digital pitting ulcers
3 (severe)	other skin ulcerations
4 (very severe)	digital gangrene

全身性強皮症のリハビリテーションにおける障害像と 効果的アプローチの検討

研究協力者	麦井直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	大畠幸恵	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

全身性強皮症は手指をはじめ四肢・体幹の皮膚硬化や手指などの皮膚潰瘍による痛みにより日常生活活動や家事動作などの日常生活関連動作に支障をきたす場合がある。そのリハビリテーションの効果についてはガイドラインには明確に示されていないわけではない。今回、全身性強皮症のリハビリテーションにおける障害像を示し、それに応じたリハビリテーションとその効果を示した。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) では、血管病変である指尖部や手指関節背側部、足部などに難治性の皮膚潰瘍と線維化病変である手指をはじめ、びまん皮膚硬化型では四肢や体幹・顔面に生じる皮膚硬化により関節の動きが制限、さらに間質性肺炎や肺高血圧症による息切れにより日常生活活動が制限される患者を多く経験する。本邦においてもその治療は、強皮症ガイドラインにより、症状に応じた適切な治療

が行われているが、リハビリテーションに関しては明確となっていない (1)。今回は SSc のリハビリテーションにおける障害像を示し、これまでに報告されたリハビリテーションアプローチを紹介する。

B. 研究方法

これまで報告された文献をもとに SSc の日常生活活動や日常生活関連動作に影響を及ぼす症状とその症状がもたらす機能障害を抽出

し、列挙した機能障害より SSc のリハビリテーションにおける障害の構造を提示する。

次に、列挙した機能障害に対応したリハビリテーションの報告を抽出する。

今回は具体的な症例提示は行わない。

C. 研究結果

SSc の日常生活活動や日常生活関連動作に影響を及ぼす症状とその症状がもたらす機能障害を図に示す。しかし当然のことであるが、SSc は病型や個々の症例にみられる症状に応じてリハにおける問題点も異なってくることを認識しておくことが重要である。リハに処方する病型ではびまん皮膚硬化型 SSc (diffuse cutaneous SSc; dcSSc) が多い。問題点は第一に、皮膚硬化や皮膚潰瘍によって制限される手指を中心とした関節可動域制限や筋力低下、巧緻運動障害が主要な問題点である。我々が SSc の活動制限を調査した結果 (表 1) からは、具体的に、缶ジュースのふた開け、ペットボトルのふた開け、ビンのふた開けなど手指の力が必要な動作、そして針に糸を通す、財布から小銭を出すといった巧緻運動動作が困難であった (2)。皮膚硬化が四肢・体幹におよぶ場合は大関節や体幹にも ROM 制限がみられる。下肢に皮膚硬化がみられる場合、しゃがみ姿勢や正座などが困難になる。

第二に、皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の運動が制限、開口制限がみられる。顔面にみられる ADL 制限を表 2 に示す。口を大きく開ける、おすしを 1 口で食べる、歯の治療を受けるといった開口制限に対する訴えが

多い (3)。

第三に、間質性肺炎や肺高血圧症といった症状がみられる場合は呼吸障害が問題となってくる。具体的には、掃除機をかける、前かがみで床のものを拾う、階段を 2 階まで昇る、歩きながら会話するなどが困難となる (4)。

これら機能障害、活動制限に関して評価できるものとして、最も一般的なものは HAQ である (5)。HAQ はその他治療効果の判定等、幅広く使用されている (6, 7)。他の機能障害、活動制限に関して評価できるものとして、手の機能障害は Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS) (8)、Duruoz' s Hand Index (9)、活動制限では、Hand functional disability scale (10)、ABILHAND (11)、さらに間質性肺炎合併の呼吸機能評価としては、Saint George' s Respiratory Questionnaire (12) の使用が報告されている。

SSc における口腔機能障害の評価表は Mouthon L らの MHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis) がある (13)。MHISS は臨床的特徴から機能障害に加え、口渇感や美容面を含めた 3 つの小項目合計 12 項目 (34 項目から選択) から構成されている。

続いて、列挙した機能障害に対応したリハビリテーションを紹介する。

手指のリハビリテーション：

SSc では dcSSc で前腕より近位に皮膚硬化がみられる場合であっても手指に強く皮膚硬化がみられ、屈曲・伸展が困難なために日常生活活動が困難なケースが多く存在する。手指のリハビリテーションの大切な目標は過度の安静により関節自体の不可逆的拘縮を防ぐ

ことにある。

その効果の報告はパラフィン浴と ROM 訓練の併用として、また我々のようにストレッチによる ROM 訓練(14)として Poole JL がレビューしている(15)。

パラフィン浴と ROM 訓練の併用では、Askew らは 10 例を対象に ROM や握力の有意な改善(16)。Pils らはコントロールにはパラフィン浴なしと RCT 各 8 例で 3 か月間の治療、全例で ROM の改善がみられたが、パラフィン浴の有無で有意差はなかった(17)。同様に Sandqvist らはコントロールにはパラフィン浴なしと RCT 各 17 例で 1 か月間の治療、全例で ROM の改善がみられ、パラフィン浴ありで有意な改善であった(18)。Mancuso と Poole は 3 例で 8 週間行った。3 例とも ROM が改善した(19)。

四肢・体幹のリハビリテーション：dcSSc で前腕より近位に皮膚硬化がみられる場合、経験的には同様にストレッチが有効であるが、エビデンスとしては不十分である。

顔のリハビリテーション：

これまでの顔面、口腔に対してのリハビリテーションでは、Melvin J が顔面の表情をつくる様々な筋肉の自動運動を 16 種類に分けて紹介している(20, 21)。また、Naylor WP は開口運動を徒手によりストレッチすることや舌圧子による口腔内のストレッチを報告している(22, 23)。我々の行ったプログラム内容は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動であり、Melvin J の紹介したプログラムを毎日継続していけるように、より簡便に絞り込み、問題の多い口周囲の運動を多く取り入れ

た(3, 24)。

呼吸のリハビリテーション：

一般的に呼吸のリハビリテーションは閉塞性肺疾患に対する報告が主であり、間質性肺炎に対するリハビリテーションの効果の報告は少なかった。したがって呼吸のリハビリテーションのガイドラインにおいても記載は不十分であった(25)。近年閉塞性肺疾患に対するリハビリテーションと類似した方法で能力改善の報告を散見する(26, 27)。我々は 2 か月間の短期(28)、7 か月間の中期にわたるリハビリテーションの介入効果を症例報告した(29)。呼吸リハビリテーションでは、間質性肺炎の運動時の低酸素化の特徴を踏まえ、休憩を挟むインターバルトレーニングが有効である。

D. 結 論

SSc のリハビリテーションにおいて手指の拘縮、皮膚硬化による仮面様顔貌や開口障害、合併する間質性肺炎による呼吸障害が問題点となり、各々の患者が示す臨床像に応じた具体的リハビリテーションが効果的であり、それを提供することが重要である。その評価としては ADL や QOL の指標となる HAQ が適している。

E. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会. 全身性強皮症 診療ガイドライン. 2010.
- 2) 表井直樹, 佐藤伸一他. 全身性強皮症の活動制限の特徴. 2004; 作業療法ジャーナ

- ル, 38: 1237-1240.
- 3) 麦井直樹, 長谷川稔他. 全身性強皮症の顔に対するリハビリテーション. 2010; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 22 年度総括・分担研究報告書: 191-198.
 - 4) 麦井直樹, 長谷川稔他. 全身性強皮症のリハビリテーション その自主トレーニングの提案. 2009; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 21 年度総括・分担研究報告書: 211-224.
 - 5) Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Reserarch.* 1991; 4: 27-31.
 - 6) Kkanna D. Dlements PJ. Et al. Correlation of the degree of dyspnea with Health-Related Quality of Life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2005; 52: 592-600.
 - 7) Merkel P.A. et al. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2012; 64: 3420-3429.
 - 8) Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care & Reserarch.* 2000; 6: 382-387.
 - 9) Silman A et al. Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol* 1998; 25: 79-83.
 - 10) Sandqvist G, Eklund M et al. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol.* 2004; 33: 102-107.
 - 11) Vanthuyne M et al. Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Reserarch.* 2009; 61: 695-703.
 - 12) Beretta L. et al. Validity of the Saint George' s Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2007; 46: 296-301.
 - 13) Mouthon L et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1651-1655.
 - 14) Mugii N. Hasegawa M et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology.* 2006; 33: 1586-1592.
 - 15) Poole JL. Musculoskeletal

- ehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:205
- 16) Askew LJ, Beckett VL, An K, et al. Objective evaluation of hand function in scleroderma to assess effectiveness of physical therapy. *Br J Rheumatol.* 1983; 22: 224-232.
- 17) Pils K, Graninger W, Sadil F. Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil.* 1991; 1: 19-21.
- 18) Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 2004; 26:981-987.
- 19) Mancuso T, Poole JL. The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. *J Hand Ther* 2009; 22:71-77.
- 20) Melvin JL. Systemic sclerosis. In : Melvin JL, ed. *Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation.* Philadelphia: FA Davis, 1989.
- 21) Melvin JL : *Caring for four hands and face*, AOTA, 1994.
- 22) Naylor WP. Oral management of the scleroderma patient. *J Am Dent Assoc.* 1982; 105: 814-817.
- 23) Naylor WP, et al. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. *Oral Surg.* 1984; 57: 508-511.
- 24) 麦井直樹, 他 : 全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 18 年度総括・分担研究報告書 : 2006; 224-232.
- 25) 日本呼吸管理学会呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会編 : 呼吸リハビリテーションマニュアル. その他の疾患における運動療法. 2003 ; 80-85.
- 26) Ferreira G, et al. Results of an 8-week, outpatient pulmonary rehabilitation program on patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 54-60.
- 27) Holland AE, Et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 2008; 63: 549-554.
- 28) 麦井直樹, 他. 間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション. *総合リハ.* 2002; 30 : 563-566.
- 29) Mugii N, et al. Reduced hypoxia risk in a systemic sclerosis patient with interstitial lung disease after long-term pulmonary rehabilitation. *Clinical Medicine Insights: Case Reports.* 2011; 4: 53-56.

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特になし

図 全身性強皮症のリハビリテーションにおける障害像

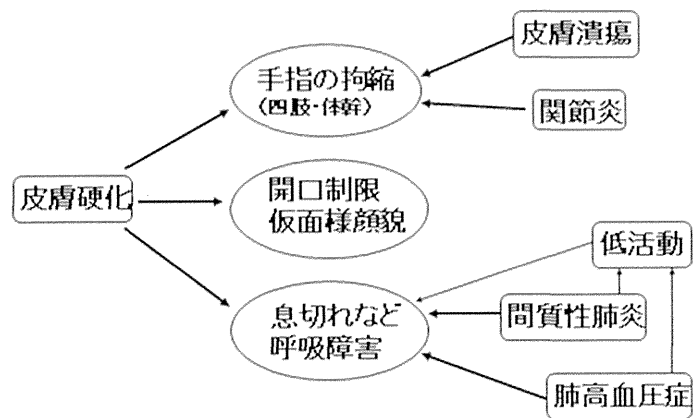


図 麦井直樹

表1 全身性強皮症における活動制限

強皮症において活動制限が多くきかれる項目	
①	缶ジュースのふた開け
②	ペットボトルのふた開け
③	ビンのふた開け
④	牛乳パックのふた開け
⑤	スナック菓子の袋開け
⑥	足の爪切り
⑦	針に糸を通す
⑧	棚の上の2kg位の物を降ろす
⑨	近所の商店街に買い物に行く
⑩	缶詰の缶切り

表2 強皮症患者における顔に関する困難な項目

難易度	項目
1	口を大きく開ける
2	おすしを1口で食べる
3	歯の治療を受ける
4	歯や歯茎に挟まったものを舌でとる
5	ストローで飲む

限局性強皮症の診断基準案作成と重症度基準案の検討

研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	沖山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

A. 研究目的

限局性強皮症は、皮膚およびその下床の硬化性変化を来す疾患であり、レイノー現象などの循環障害ならびに内臓病変をともなわないなど様々な点で全身性強皮症とは異なる疾患である。本症は小児に好発し、四肢の成長障害や機能障害をきたし、また顔面などに剣創状の病変を形成することも多く、整容的にも大きな問題を生じる疾患であり、QOLを大きく障害する。

限局性強皮症の病因は不明であるが、抗核抗体、抗ヒストン抗体、抗1本鎖DNA抗体、リウマチ因子などが高頻度で検出されることから、自己免疫異常が発症に関与すると推定されており、皮膚およびその下床を標的とした臓器特異的自己免疫疾患と位置づけられている。さらに発症の場を決める因子のひとつとして、線状強皮症では多くの例がBlaschko線に沿うことが示されている(1)。Blaschko線は胎生期に皮膚が形成

されるときに皮膚を構成する細胞が増殖進展していく線と考えられており、線状強皮症のように若年者に好発する病型では、発生のモザイクなどに由来する部位特異的な異常が発症に関与している可能性がある。しかしながら、本症の発症機序はいまだに不明な点が多く、今後も厚労省研究班により疫学、病因・病態、治療法についての研究が求められている。

限局性強皮症の診断基準は国内外で明確に定められたものはない。しかしながら、本症を正確に診断し、またその重症度を把握するために、診断基準の作成と重症度の基準の設定が不可欠である。このため、新しく診断基準と重症度基準を作成することとした。

B. 研究方法

過去の国内外の文献を渉猟し、それらを参考にして、限局性強皮症の診断基準と重

症度基準を作成した。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

C. 研究結果

限局性強皮症の診断基準について、表 1 に示す案を作成した。

また、重症度分類についても、表 2 に示す案を作成した。

D. 考案

本症の皮疹の基本的な形態として、斑状皮疹（斑状強皮症、Morphea）と線状皮疹（線状強皮症、linear scleroderma）がある。

斑状皮疹は、躯幹、ついで四肢に好発し、円形、楕円形、ないし不整形の境界明瞭な硬化局面で、滴状モルフェア（Morphea guttata）と呼ばれる小さな点状のものから腹囲を取り囲むような大きいものまで様々である。最初は浸潤性紅斑として出現し、硬化が明瞭でない場合もある。中央の硬化が進行するにつれて、浸潤性紅斑は遠心性に拡大し、いわゆるライラックリングとして硬化局面を紅斑が取り囲む像を呈する。しかしながら、明瞭なライラックリングを認めることはそれほど多くない。硬化が明瞭になると表面は独特の光沢を有し、わずかに陥凹することが多い。色素沈着を来す場合も色素脱失を来す場合もある。斑状皮疹は、躯幹に生じることが多いが、四肢や顔面に生じることもある。

線状皮疹は、四肢と頭部・顔面に好発し、線状・帯状の硬化を来たして、しばしば陥

凹を伴う。四肢が全周性に冒されることもある。頭部・顔面に生じたものは特に剣創状強皮症と呼ばれ、被髪頭部に生じると脱毛を伴うことが多い。線状皮疹は片側性ないし片側優位の分布をとるのが特徴である。

斑状皮疹は小児から高齢者まであらゆる年齢に生じるが、線状皮疹は小児から若年者がほとんどである。また、斑状皮疹は比較的病変の浅いものが多いが、線状強皮症は深部にまで病変が及ぶことが多く、四肢に生じた場合に機能障害や成長障害をきたすことがしばしばある。このように丸いか長いかという単なる皮疹の形のみならず、いくつかの点でその性質も異なることを認識することが重要である。

限局性強皮症の皮疹の多発したものは Generalized morphea と呼ばれる。Christianson らは、両側性、対称性に斑状皮疹が多発したものを generalized morphea とした(2)。後に、Falanga らは、斑状皮疹のみが 5 個以上存在し、両側性で融合傾向のあるものと定義し(3)、また Sato らは、長径 3 cm 以上の皮疹を 4 個以上有し、身体を頭頸部、左右上下肢、胸腹部、背部の 7 部位に分類した場合の 2 部位以上に分布するものと定義している(4)。このように分類基準の相違はあるにせよ、Generalized morphea は限局性強皮症の最重症型であるといえる。しかしながら、これは全身性強皮症へ移行することを意味するものではなく、全身性強皮症や generalized morphea-like systemic sclerosis とは異なる entity であることに留意する必要がある。

皮疹からの重症度の評価については、近年より詳細な検討が報告されている(5, 6)。これらはやや煩雑である傾向があるが、これらの要素を取り入れた分類についても、今後検討していきたい。

E. 結 論

限局性強皮症の診断基準案および重症度基準案を作成した。

F. 文 献

1. Soma Y, Fujimoto M. Frontoparietal scleroderma (en coup de sabre) following Blaschko's lines. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(2 Pt 2):366-8.
2. Christianson HB, Dorsey CS, Kierland RR, O'Leary PA. Localized scleroderma; a clinical study of two hundred thirty-five cases. *AMA Arch Derm.* 1956;74(6):629-39.
3. 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(4):648-56.
4. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):567-71.
5. Kelsey CE, Torok KS. The Localized

Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):214-20.

6. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis care & research.* 2012;64(8):1175-85.

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

表1 限局性強皮症の診断基準案

- ・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、びまん性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）癒痕、硬化性脂肪織炎

表2 限局性強皮症の重症度基準案

以下のものを重症とする

- ・皮疹が多発しているもの*
- ・筋病変をともなうもの（画像診断あるいは血清筋酵素上昇）
- ・関節拘縮による機能障害をともなうもの
- ・患肢の成長障害をともなうもの
- ・顔面・頭部に線状皮疹（剣創状）をともなうもの

*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
- ・全身を頭頸部、左・右上肢、体幹前面・後面、左・右下肢の7箇所に分けた場合、その2つ以上の部位に皮疹が分布しているもの

限局性強皮症 CQ

研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織障害・破壊を特徴とする疾患である。典型例では組織障害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認められる症例では脳病変を伴う場合があること、抗リン脂質抗体がしばしば陽性となること、などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインが存在しないことが挙げられる。今回、「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業」の一環として、本症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが作成されることとなった。診療ガイドラインについては研究班で議論を重ね、22項目のCQ案を作成した。本報告書ではその作成過程について解説する。

A. 研究目的

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織障害・破壊を特徴とする疾患である。¹ 典型例では組織障害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚

や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認

められる症例では脳病変を伴う場合があること、²抗リン脂質抗体がしばしば陽性となること、³などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインがこれまで存在しなかったことが挙げられる。今回、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業」の一環として、本症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが作成されることとなった。診療ガイドラインの作成に際しては、上記のような状況を鑑み、診断・治療のみでなく、本症の疾患概念、合併症についても言及して疾患の理解を深めることを目的として CQ とその推奨文を作成することとした。

B. 研究方法

本邦において限局性強皮症の診療経験が豊富な皮膚科医から班員を選抜し、「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研究班（限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬）」を立ち上げた。作業を完了するまでの期間は3年間であるが、まず2014年11月までに各疾患のCQ案を固定することを目標に掲げた。各疾患について7名の班員より個別にCQ案を募り、班員による議論を重ね、限局性強皮症については最終的に22項目のCQ案を作成した。

C. 研究結果

表1に示すように、7名の班員より計71個のCQが提案された。重複を削除するなどして表2に示す20項目のCQ案に整理し、これらを基にして班員で議論を重ね、文言の修正・統一、CQの推奨文・解説に含める内容の確認、CQの追加などの作業を経て、最終的に表3に示す22項目のCQ案を作成した。疾患の認知度の低さを鑑み、CQ1-10は疾患の分類、診断、疫学に関するもの、CQ11-22は治療に関するものとした。本症の皮膚病変以外の合併症に関しても認知度が低いので、脳病変、抗リン脂質抗体症候群などに関してCQ中で詳しく説明を加える方針とした。また、確立された治療は現時点では存在しない点を考慮し、比較的報告が多い副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、紫外線療法に加えて試行的治療に関しても幅広く取り上げる方針とした。

D. 考案

限局性強皮症は決して稀な疾患ではないが皮膚科領域以外ではその認知度は低く、また皮膚科医であってもその臨床症状の多様さ故に診断が容易でない場合も多々ある。また、本症は「全身性強皮症」とは異なる疾患であるが、しばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同され、患者は全身性強皮症と勘違いして不要な不安にさいなまれ、また医師側の誤解により不要な全身精査が行われる場合も稀ではない。このような状況の背景として、本症に関する診断基準や診療ガイドラインが存在しないことが挙げられる。本診療ガイドラインでは、本症の疾患認知度をあげる目的

もあり、単なる診療ガイドラインではなく疾患概念・病態に関する説明を加えることとした。

限局性強皮症は比較的少ない疾患であり、また汎発型に伴う関節の屈曲拘縮、剣傷状強皮症に伴う脱毛、Parry-Romberg syndromeに見られる顔面の変形などは不可逆的な変化となり生涯残る。したがって、医療倫理的な面からも無作為化二重盲検試験が行われることはほとんどない。その点を考慮し、治療についてはエビデンスレベルに固執することなく試行的なものも含め幅広く記載する予定である。

E. 結 論

限局性強皮症診療ガイドラインを作成する上での基盤となるCQ案の作成を行った。今後、文献検索を行いエビデンスを集積して個々のCQ案に対して推奨文・解説を作成していく予定である。

F. 文 献

1. 佐藤伸一、限局性強皮症の診断と治療 皮膚科の臨床 52; 8: 1047-1056.
2. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology*. 2008; 71: 1538-1545.
3. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 771-774.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 各班員から提案された CQ の候補

班員 1

- [CQ1] 限局性強皮症のどのタイプにステロイドや免疫抑制剤を投与するか？
- [CQ2] 限局性強皮症に免疫異常を伴うか？
- [CQ3] 限局性強皮症は自然治癒するか？
- [CQ4] 限局性強皮症は皮膚外症状を伴うか？
- [CQ5] 限局性強皮症は、全身性強皮症に合併するか？

班員 2

- [CQ1] 限局性強皮症は全身性強皮症に移行するか？
- [CQ2] 診断や病勢を反映する血液検査異常にはどのようなものがあるか？
- [CQ3] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見にはどのようなものがあるか？
- [CQ4] 画像検査は本症の診断や病勢の評価に有用か？
- [CQ5] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド外用は有効か？
- [CQ6] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服が考慮されるのはどのような場合か？
- [CQ7] 副腎皮質ステロイド内服の際の初期投与量はいくらか？
- [CQ8] 副腎皮質ステロイド内服に反応しない難治例で選択される治療方法は何か？
- [CQ9] 皮膚硬化に対してメソトレキサート内服は有効か？
- [CQ10] 皮膚硬化に対してリハビリテーションは有効か？
- [CQ11] 皮膚硬化に対して外科的切除は有効か？
- [CQ12] 頭部の皮疹は脳波異常の原因となるか？

班員 3

- [CQ1] 皮膚硬化にステロイド内服は有用か？
- [CQ2] 皮膚硬化に免疫抑制剤は有用か？
- [CQ3] 皮膚硬化に紫外線療法は有用か？
- [CQ4] 急速進行例及び骨、筋病変が強い症例に有用な治療は？
- [CQ5] 診断(ないし重症度判定)に有用な血清学的所見は？
- [CQ6] 関節拘縮や変形、筋病変を伴う皮膚硬化にリハビリテーションは有用か？
- [CQ7] どのような時期、程度の皮膚硬化を治療対象と考えるべきか？
- [CQ8] 剣創状強皮症の整容目的での外科的治療は有効か？
- [CQ9] 小児例における限局性強皮症におけるステロイドや免疫抑制剤投与の対象は？