

総説

定義

- ① 皮膚および諸臓器の線維化と末梢循環障害を主徴とする結合組織疾患。
- ② 個々の症例の臨床症状はきわめて多様で、患者ごとに臓器病変の程度や重症度が大きく異なる。また、同一患者でも発症からの期間により病態が変化する。

診断

- ① 診断で最も大切なことは本症の存在を疑うことである。レイノー現象や手指のむくみ(手指腫脹)が初発症状となることが多い。レイノー現象は寒冷曝露や精神的緊張により誘発される手指の3相性の色調変化で、典型的には白(虚血)→紫(チアノーゼ)→赤(再疎通)の変化を示す。単なる冷感とは異なり、2相以上の色調変

化があればレイノー現象とみなす。診察所見では爪上皮出血点や手根管症候群、血液検査所見では抗核抗体陽性(特に散在斑紋型や核小体型)があれば積極的にSScを疑う。再発性逆流性食道炎などで通院例の中にもSScが紛れていることがある。

- ② 診断には30年ぶりに改訂された米国リウマチ学会(ACR)と欧州リウマチ学会(EULAR)による分類基準を用いる(表1)。本基準は早期例の診断にも有用で、感度、特異度ともに90%以上である。手指硬化が中手指節間関節を越えて近位まで存在し、臨床所見が他疾患で説明できない場合は、それだけでSScの診断が可能である。皮膚硬化が手指に限局または手指腫脹のみの場合は9点以上をSScと診断する。

- ③ 手指腫脹：手指全体の腫脹、緊満

で、圧痕を生じず、熱感も伴わない。腫脹が強いと皮膚硬化の有無を判断することは困難である。

- ④ 爪郭毛細血管異常：健常者では爪郭の先端で毛細血管が折り返すループ構造が規則正しく並んでいる。SScでは個々の毛細血管が拡張し、ループが蛇行、巨大化する。さらに、毛細血管が減少し、ループ構造が不規則となり、全く血管のない無血管領域が出現する。高率に爪上皮の出血点を伴う。デルマトスコープなどで20倍以上に拡大して評価する。

- ⑤ 毛細血管拡張：手指、手掌に好発する境界明瞭、円形もしくは楕円形の紅色調の皮疹で、圧迫により消退する。口唇など粘膜面にも斑状の毛細血管拡張がみられる。

- ⑥ 自己抗体：SScでは抗核抗体検査の陽性頻度が95%以上と高い。さまざまな核抗原に対する自己抗体が検出され、それらの検出はSScの診断や病型分類に有用である(表2)。分類基準では抗トポイソメラーゼⅠ抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体、抗セントロメア抗体の3種がSSc関連自己抗体として取り上げられているが、本邦では抗U1RNP抗体がSScの10%程度で陽性とな

る。ただし、全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病でも検出されるので注意が必要である。

- ⑦ SSc分類基準を満たさなくても、レイノー現象に加えて爪郭毛細血管異常またはSSc関連自己抗体が陽性であれば将来SScへと進展する可能性が高く、早期SScとして定期的な経過観察が必要である。

治療方針

- ① 完成した線維化・血管病変は可逆性に乏しいため、治療目標は寛解ではなく、臓器障害の進行を食い止めることで、その結果として、機能障害の軽減、生命予後の改善を目指す。
- ② 皮膚硬化や内臓病変の程度は個々の患者で大きく異なるため、障害臓器や予後の予測のために病型分類がきわめて重要である。病型、罹病期間、各臓器障害の進行度を勘案した個別化医療を実践する。
- ③ 現在広く用いられている病型分類は、経過中にみられる最も広い皮膚硬化範囲に基づく。皮膚硬化のピークが肘あるいは膝を越えるか否かでびまん皮膚硬化型(dcSSc)、限局皮膚硬化型(lcSSc)の2つに分類する(図1)。dcSScでは皮膚硬化とレイ

表1 ACR/EULARによる新SSc分類基準

ドメイン	基準項目	ポイント
両手中手指節間関節を越えて近位まで広がる皮膚硬化(近位皮膚硬化)		9
手指の皮膚所見(ポイントの高いほうを採用)	手指腫脹(puffy fingers)のみ*	2
	MCP関節より遠位に限局した皮膚硬化	4
指尖部所見(ポイントの高いほうを採用)	指尖潰瘍	2
	指尖陥凹性瘡痕	3
爪郭毛細血管異常		2
毛細血管拡張		2
肺病変(いずれか陽性)	肺動脈性肺高血圧症 間質性肺疾患	2
レイノー現象		3
SSc関連自己抗体(いずれか陽性)	抗セントロメア抗体	3
	抗Scl-70/トポイソメラーゼⅠ抗体	
	抗RNAポリメラーゼⅢ抗体	

皮膚硬化を認めるが、手指に皮膚硬化・腫脹がない場合は他疾患を考える。

臨床所見を説明できる他疾患を有する場合は本基準を適用しない。

(van den Hoogen F, et al: Arthritis Rheum 65: 2737-2747, 2013)

表2 SScに特異的な自己抗体の陽性頻度と関連する病型、臓器障害

	陽性頻度	関連する病型	関連する臓器障害
抗トポイソメラーゼⅠ抗体(抗Scl-70抗体)	30%	dcSSc	間質性肺疾患 皮膚潰瘍
抗RNAポリメラーゼⅢ抗体	5%	dcSSc	腎クリーゼ
抗セントロメア抗体	30%	lcSSc	臓器病変は軽度で少ない時に肺動脈性肺高血圧症
抗U1RNP抗体	10%	lcSSc	肺動脈性肺高血圧症 他の膠原病の重複症状

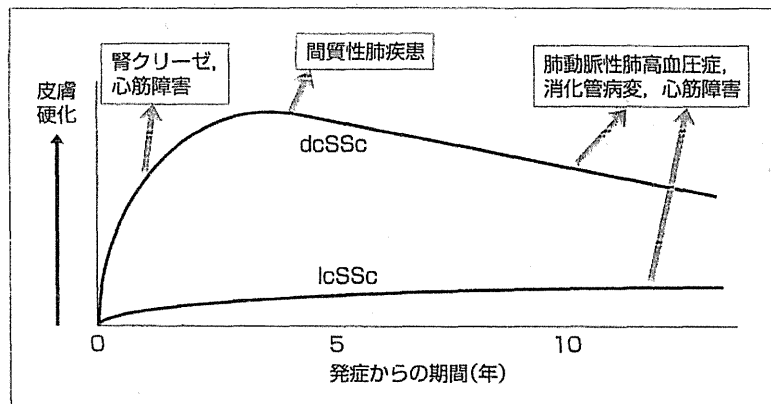


図1 SScの病型による皮膚硬化の経過と臓器障害の出現時期

表3 皮膚硬化が肘・膝より遠位に限局するSScの鑑別

参考となる所見	lcSSc	dcSSc 萎縮期	dcSSc 早期
レイノー現象出現からの期間	さまざま (3年未満~10年以上)	5年以上	3年以内 時にレイノー現象を欠如
皮膚硬化の変化 (3ヵ月程度の観察)	ほとんど変化しない	不変またはゆっくり改善	急速に進行
皮膚の状態(前腕)	皮膚硬化はあっても 軽度 光沢はなし	浮腫を認めない 光沢はない 色素沈着・脱失が目立つ	浮腫を伴うことが多い 光沢や色素沈着を伴う
関節屈曲拘縮	なし、あっても軽度	高率	高率 時に手根管症候群
腱摩擦音	なし	なし	高率
毛細血管拡張	高頻度にある	認めることあり	なし
頻度の高い臓器病変	食道病変	食道病変, 間質性肺疾患	高度の機能障害を伴う臓器 障害は少ない 時に腎クリーゼ, 心筋障害
主な自己抗体	抗セントロメア抗体 抗 UTRNP 抗体	抗トポイソメラーゼ I 抗体 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	抗トポイソメラーゼ I 抗体 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体

ノー現象の出現がほぼ同時もしくは6ヵ月以内で、発症後1~2年間は皮膚硬化が急速に進行し、2~5年後にピークに達する。その後はゆっくりと皮膚硬化が改善する。一方、lcSSc例はレイノー現象が数年~十数年先行し、皮膚硬化は軽度で変化に乏しく、ピークは明確でない。これら病型は移行しない。dcSScが

長い罹病期間を経て萎縮期に入り皮膚硬化が肘より遠位に改善してもdcSScと分類する。一方、dcSScでも発症早期には皮膚硬化が肘や膝を越えないケースもある。したがって、皮膚硬化が肘や膝を越えない例ではlcSSc, dcSSc 萎縮期, dcSSc 早期の鑑別が重要で(表3), dcSSc 早期例のみが積極的な治療の対象と

なる。
④dcSScとlcSScに分類することにより臓器障害の出現様式や予後の予測が可能である。dcSScでは、頻度は少ないながらも皮膚硬化の進行期に腎クリーゼ、心筋障害によるうっ血性心不全を来す。消化管や肺の線維化は緩徐に進行し、皮膚硬化がピークに達するところに機能障害が顕性化することが多い。一方、lcSScでは血管病変が緩徐に進行

し、10年以上の罹病期間を経て肺動脈性肺高血圧症(PAH)、消化管、心筋病変が顕性化する。さらに、SSc関連自己抗体を組み合わせることで、さらに詳細な分類が可能である。たとえば、dcSScで抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性であれば間質性肺疾患(ILD)を高率に伴うが、抗RNAポリメラーゼ III 抗体陽性ならばILDは少なく、むしろ腎クリーゼに注意する必要がある。

POINT カイドライン活用のポイント

▶厚生労働省研究班が作成した「全身性強皮症診療ガイドライン」(2010)では、臓器病変ごとの評価法、治療適応、具体的な治療内容について記載されている。SScでは高いエビデンスを有する治療法が少ないことから、エビデンスが不足する領域ではエキスパートの意見を採用している。そのため、同時期のEULARで策定されたレコメンデーションと異なる記載もある。その点を十分に理解したうえで診療に活用することが望ましい。

具体的処方

病型分類	処方例	ポイント
<p>[治療方針] 疾患の自然経過を変える疾患修飾療法と完成した病変に対する対処療法に分類される。疾患修飾療法の適応として発症早期で皮膚硬化が進行するdcSSc、進行性の間質性肺疾患が挙げられる。ただし、適応例は必ずしも多くないため、慎重な判断が必要である。不可逆的な機能障害に対しては、対処療法薬を用いる。必要に応じて組み合わせも可能である。</p>		
▶進行性の皮膚硬化	<p>①②または③ 急速に進行する場合は上記に④を併用 ①リウマトレックス 6~16 mg/週, 2~4回に分服, 12時間毎 ②フロリアミン 5 mg×1回/週, 朝食後, ①の最終投与から24時間以上空ける ③エンドキサン 50~100 mg×1回/日, 朝食後, 投与期間1年</p>	<p>①薬剤性肺障害発生時の予後を考慮し、拘束性換気障害を伴う間質性肺疾患を有する場合は避ける。 ②骨髄、肝機能障害など薬酸欠乏による副作用の予防。 ③間質性肺疾患を併発する例がよい適応。出血性膀胱炎の予防のため朝のみの服用と飲水を指示。</p>

病型分類	処方例	ポイント
▶ 間質性肺疾患	④プレドニン 20 mg×1回/日, 朝食後, 1年以内に漸減・中止 ⑥アクトネル 17.5 mg×1回/週, 朝食前	④浮腫が強い, CRP・赤沈上昇を伴う場合に上記治療に併用。 ⑤ステロイドの漸減・中止が困難な場合に併用。食道蠕動能低下の強い例では食道炎の発症に注意。
i) 経口エンドキサン療法	①または②③のいずれかに④を併用。エンドキサン終了後に⑥を後療法として継続 ①エンドキサン 50~100 mg×1回/日, 朝食後, 投与期間1年	①②下記(1)~(3)のうちいずれかを有する場合が適応。 (1)拘束性換気障害(FVC≤70%), (2)高解像度CTで牽引性気管支拡張など構造改変, (3)高解像度CTで病変範囲が20%以上。骨髄障害(投与2週間後がピーク), 出血性膀胱炎(水負荷で予防), 不可逆性眼機能障害, 発癌リスク(膀胱癌, 造血器腫瘍)に注意。
ii) エンドキサンパルス療法	②エンドキサン 500~750 mg/m ² ×1回/日, 500 mLの生理食塩水に溶解し, 点滴静注(2時間以上), 1ヵ月毎に6クール ③カイトリル 3 mg×1回/日, エンドキサン投与直前に点滴静注(15分) ④プレドニン 20 mg×1回/日, 朝食後, 1年以内に漸減・中止	④プレドニンの併用でエンドキサンの効果が高まる可能性がある。
iii) エンドキサン療法終了後の後療法	⑤イムラン 50~100 mg×1回/日, 朝食後	⑤肝機能障害, 骨髄障害, 消化器障害に注意。
▶ PAH	①~⑥を単剤もしくは併用, さらに症状に応じて⑦~⑨を併用 ①ケアロード LA 60~180 μg×2回/日, 朝夕食後 ②トラクリア 125 mg×2回/日, 朝夕食後	①~⑥肺動脈拡張薬。血管拡張による顔面紅潮, 頭痛などの副作用は高頻度。PAH以外の肺高血圧症に対して適応がないことから, 投与前に右心カテーテル検査と病型分類を実施。専門施設での使用が原則。 ②肝機能障害に注意。125 mg×2回/日で開始し, 4週間後に増量を検討。

病型分類	処方例	ポイント
	③ヴォリブリス 2.5~10 mg×1回/日, 朝食後 ④レバチオ 20 mg×3回/日, 毎食後 ⑤アドシルカ 20~40 mg×1回/日, 朝食後 ⑥フローラン 2~10 ng/kg/分, 中心静脈カテーテルから注入ポンプを用いて持続静注 ⑦ラシックス 10~40 mg×1回/日, 朝食後 ⑧アルダクトン A 25~50 mg×1回/日, 朝食後 ⑨ワーファリン 1回/日, 就寝前, PT-INR 2.0を目標に用量調整	⑥中止により突然死のリスクあり。 ⑦⑧右心不全徴候, 肺うっ血所見がある場合に併用。
▶ 心病変	①レニベース 2.5~10 mg×1回/日, 朝食後 ②ノルバスク 2.5~10 mg×1回/日, 朝食後 ③ラシックス 10~40 mg×1回/日, 朝食後 ④アルダクトン A 25~50 mg×1回/日, 朝食後	①②循環障害による心筋リモデリングの抑制効果を期待。 ③④うっ血性心不全時に併用。
▶ 腎クリーゼ	①カプトリル 6.25~50 mg×2~3回/日, 食後 ②レニベース 1.25~20 mg×1回/日, 朝食後 ③ノルバスク 5~10 mg×1回/日, 朝食後	①②ACE阻害薬を少量から開始し, 血圧, 腎機能をモニタリングしながら増量。 ③ACE阻害薬のみで血圧降下作用不十分な場合に併用。

膠原病・全身性疾患

病型分類	処方例	ポイント
▶ 胃食道逆流症	<p>①または②で開始し、症状に応じて増量、もしくは③または④を併用</p> <p>①タケプロン 15 mg×1回/日、朝食後、重症の場合30 mg×1回/日に増量</p> <p>②パリエット 10 mg×1回/日、朝食後、重症の場合20 mg×1回/日に増量</p> <p>③ガスモチン 5 mg×3回/日、毎食前または後</p> <p>④プリンペラン 10 mg×3回/日、毎食前または後</p>	<p>①②食道蠕動能低下から難治性胃食道逆流症を併発する際には長期継続が必要。</p> <p>③④便秘、腹満など下部消化管病変にも有効。</p>
▶ 下部消化管病変(繰り返す下痢・便秘)	<p>①②を交互に使用</p> <p>①カナマイシン 0.5~1 g×4回/日、毎食前および就寝前</p> <p>②サワシリン 0.75~1.5 g×3回/日、毎食前</p>	<p>①②腸管内で増殖している細菌の抑制。</p>
▶ 末梢循環改善薬		
i) レイノー現象	<p>①で開始し、効果不十分な場合に②③を併用</p> <p>①ノルバスク 2.5~10 mg×1回/日、朝食後</p> <p>②プロサイリン 20~60 μg×3回/日、毎食後</p> <p>③プレタール 50 mg×1~2回/日、朝食後と就寝前</p>	<p>①低血圧に注意。</p> <p>②③頭痛の副作用が多いため、少量から開始し徐々に増量。</p>
ii) 手指潰瘍	<p>①または②に③~⑤の外用薬を併用</p> <p>①バルクス 5~10 μg×1回/日、静注または点滴静注</p> <p>②ノバスタンH 10 mg×1回/日、点滴静注(2時間以上)</p>	

病型分類	処方例	ポイント
▶ 皮膚石灰化	<p>③ファイブラストスプレー 1回/日、噴霧</p> <p>④ゲーベックリーム 1回/日、塗布</p> <p>⑤プロスタンディン軟膏 1回/日、塗布</p> <p>①ヘルベッサ-R 【適応外処方】 100~200 mg×1回/日、朝食後</p> <p>②ワーファリン 1回/日、就寝前、PT-INR 1~1.5を目標に用量調整</p>	<p>③溶解後は10°C以下の冷暗所保存。2週間以内に使用。</p> <p>④感染徴候や壊死組織が付着している場合。</p> <p>⑤感染徴候がなく、肉芽形成が良好な場合。</p> <p>②抗石灰化作用を期待するときは少量で十分。</p>

皮膚硬化

監修：宮地良樹 京都大学大学院
長谷川稔 金沢大学 皮膚科学教室

概要

症状のポイント：

- 皮膚硬化とは、膠原線維を代表とする細胞外基質の増加により皮膚に硬化を来した状態である。強皮症の症状として出現し、評価尺度としてはmodified Rodnan total skin thickness scoreなどが用いられる。
- 皮膚硬化は、皮膚や皮下の膠原線維の増加によって生じることが多いが、ムコ多糖などの物質の沈着でも硬化を認めることがある。
- 角層や表皮の変化によるものは、通常皮膚硬化とは呼ばない。
- 皮膚硬化部位は、皮膚をつまむと分厚く触れて皺ができにくく、硬化が強い部位ではつまみ上げが困難になる。
- 浮腫によっても皮膚が厚く、やや硬く触れることがあるが、浮腫の程度によって硬さに変化があり、厳密には皮膚硬化とはいえない。浮腫では通常圧痕を残すのに対し、皮膚硬化では圧痕がみられない。
- 皮膚硬化のために、関節の曲げ伸ばしが困難になり、関節の屈曲拘縮を来すこともある。

緊急対応：[ID0211]

- 全身性強皮症などの全身性の疾患で、内臓病変の対処に緊急を要する場合は、膠原病やリウマチ性疾患の専門科や各臓器の専門科と連携して治療する。

症状治療・診断的治療：[ID0212]

- 通常、診断後に加療に当たる。

診断へのアプローチ：[ID0701]（身体診察[ID0002]・鑑別疾患:[ID0301]

- 皮膚硬化の原因は多彩であるが、びまん性の硬化では、全身性強皮症をまず念頭に置いて精査する。全身性強皮症の場合には、少なくとも手の指背には硬化(強指症)（早期には浮腫だけのことも）がみられ、レイノー現象、自己抗体が高率にみられる。合致しない場合には、上記の鑑別疾患に関して、他科と連携しながら診断を行っていく。
- 境界明瞭な限局性の皮膚硬化では、限局性強皮症（モルフェア）や硬化性萎縮性苔癬が代表的なものである。非典型的な場合は診断のために皮膚生検も考慮する。
 - 鑑別疾患:頻度の高い疾患：[ID0214]
 - 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、浮腫性硬化症
 - 鑑別疾患:重篤な疾患：[ID0215]
 - 皮膚硬化型慢性GVHD、Werner症候群、腎性線維化性皮膚症、POEMS症候群
 - 鑑別疾患:まれな治療可能疾患：[ID0216]
 - ヒトアジュバント病、硬化性粘液水腫

専門医相談のタイミング：[ID0217]

- 全身性強皮症の重症例や内臓病変を伴う症例、糖尿病性浮腫性硬化症、皮膚硬化型慢性GVHD、Werner症候群、薬剤性皮膚硬化、腎性線維化性皮膚症、POEMS症候群などでは複数科の専門医で治療に当たることが望ましい。

臨床のポイント：

- 強指症やレイノー現象があるときは全身性強皮症を強く疑い専門医に紹介する。
- モルフェアなどの限局性強皮症、浮腫性硬化症、好酸球性筋膜炎では強指症はみられない。
- 全身性強皮症は多臓器疾患なので、臨床各科による集学的診療が必要である。

※「臨床のポイント」は監修者による執筆です。

膠原病とその類縁疾患
全身性強皮症 四肢末端、特に手指から硬化が出現し、重症例では体幹にも拡大する。レイノー現象、内臓の線維化、自己抗体が高率に認められる。[ID0601] 限局性強皮症（モルフェア） 境界明瞭な皮膚硬化を認める。単発や多発例がある。[ID0602] 好酸球性筋膜炎(びまん性筋膜炎) 顔面、手指を避けて、四肢遠位に好発する。筋膜を主体とした炎症と線維化を生じる。好酸球増多例が多い。[ID0603]
薬剤、医療行為、化学物質などの関与
抗癌薬（ブレオマイシン、パクリタキセルなど）四肢、特に下肢に多い。[ID0608] 皮膚硬化型慢性移植片対宿主病（GVHD） 骨髄移植後の慢性GVHDの皮膚症状の1型。[ID0604] 放射線皮膚炎 放射線照射部位に限局する。 ヒトアジュバント病 豊胸術、隆鼻術などのシリコンやパラフィンの使用による。 腎性線維化性皮膚症 腎不全患者へのガドリニウム造影剤の使用により、四肢、特に下肢に硬化を認める。
酸性ムコ多糖の沈着
(糖尿病性)浮腫性硬化症 感染後に生じたり、糖尿病に合併する。 硬化性粘液水腫 顔面、四肢末端などに丘疹が集簇して硬化局面を形成する。[ID0607]
その他
Werner症候群 遺伝的早老症。皮膚硬化は四肢に優位に認められる。 POEMS症候群 四肢末端の浮腫が主体だが、真皮の線維化による硬化がみられる症例もある。[ID0606] 硬化性萎縮性苔癬 限局した白色萎縮性局面。肛門や外陰部に好発する。[ID0605]

評価・治療の進め方

※選定されている評価・治療は一例です。症状・病態に応じて適宜変更してください。

■ 全身性強皮症で、皮膚硬化がびまん性に拡大する症例の治療

- 少量のステロイド内服が推奨される。
- 関節の屈曲拘縮を防ぐため、1)を用いる。

① 1)プレドニゾン錠「タケダ」[5mg] 4錠 分2 朝夕食後 内服 皮膚硬化の改善を確認しながら、半年くらいかけて2錠程度に漸減して維持

■ 限局性強皮症で、皮膚硬化部が拡大する症例の治療

- ステロイドの外用が推奨される。
- 硬化部位に1)の外用を行う。

① 1)デルモベート軟膏0.05% [0.05%] 1日1回、まだ炎症や拡大傾向のある部位に外用

■ 全身性強皮症疑いにて行う検査例

- 全身性強皮症が疑われれば、血液検査にて自己抗体の検索、内臓病変の検索を行い、必要に応じて専門科に紹介する。
- 好酸球性筋膜炎では、末梢血好酸球増多と筋肉MRIのほか、診断確定には筋膜までを含めた皮膚生検の施行が望ましい。
- 下記の検査を行う。

① 1)抗核抗体[FA]

① 2)抗SCL70Ab[ELISA]

- 3) セントロメア抗体[ELISA]
- 4) 抗RNAポリメラーゼⅢ抗体
- 5) CBC, 白血球分画
- 6) 血液生化学 (Na, K, Cl, BUN, Cr, Glu(血清))
- 7) 尿一般
- 8) CRP
- 9) 赤沈
- 10) KL-6
- 11) SP-D
- 12) 胸部X線検査 (間質性肺炎の有無)
- 13) 胸部CT検査 (間質性肺炎の有無)
- 14) 四肢MRI (筋膜炎の有無)

追加情報ページへのリンク

- 皮膚硬化に関する[詳細情報](#)
- 皮膚硬化に関する評価・治療例 (詳細) (1件)
 - [初診時、フォローアップ時](#)
- 皮膚硬化に関する[画像](#) (9件)

※薬剤中分類、用法、同効薬、診療報酬は、エルゼビアが独自に作成した薬剤情報であり、著者により作成された情報ではありません。
尚、用法は添付文書より、同効薬は、薬剤師監修のもとで作成しております。

<< ページ末尾: #searchDetails4.aspx?DiseaseID=1432 >>

詳細情報

#1432

皮膚硬化

長谷川 稔 金沢大学 皮膚科学教室

病歴・発症・診察

疫学情報・病態・注意事項 [ID0201]

- 皮膚硬化は、真皮や皮下脂肪組織の膠原線維の増生により生じることが多い。
- 真皮や皮下に酸性ムコ多糖（ムチン）などの物質が沈着して生じることもある。
- 角層や表皮の変化によるものは、通常皮膚硬化とは呼ばない。
- 皮膚硬化部位は、皮膚をつまむと分厚く触れて皺がでにくく、硬化が強い部位ではつまみ上げが困難になる。
- 浮腫によっても皮膚が厚く、やや硬く触れることがあるが、浮腫の程度によって硬さに変化があり、厳密には皮膚硬化とはいえない。浮腫では通常圧痕を残すのに対し、皮膚硬化では圧痕がみられない。
- 皮膚硬化のために、関節の曲げ伸ばしが困難になり、関節の屈曲拘縮を来すこともある。
- 全身性強皮症は、皮膚硬化を呈する代表的な疾患である。
- 全身性強皮症では、左右ほぼ対称性に手足などの末端から皮膚硬化が生じる。
- 全身性強皮症では、皮膚だけでなく、内臓にもしばしば線維化を来す。
- 限局性強皮症では、限局した斑状または線状の皮膚硬化が単発または多発する。
- 好酸球性筋膜炎（びまん性筋膜炎）では、筋臓に炎症や肥厚を来す。
- 全身性疾患や代謝異常の中に、皮膚硬化を生じる疾患がある。
- 薬剤、医療行為、化学物質などの関与で皮膚硬化を生じる場合がある。
- 硬化性萎縮性苔癬のように、局所的な要因で生じるものもある。

問診・診察のポイント [ID0202]

- 皮膚硬化が境界明瞭か、境界不明瞭かを視診と触診から判断する。
- 境界明瞭な場合には、単発性か多発性かを確認する。
- 硬化部表面の性状はどうか、皮膚硬化の程度はどの程度か、視診、触診によって判断する。
- 硬化部位の深さが、おおよそどのレベルか臨床的に検討をつける。
- 分布が左右対称性かどうか、手指に硬化があるか、線状か帯状か、Blaschko線に一致しているかどうかを確認する。
- 全身性強皮症が疑われる場合には、レイノー現象の有無を問診し、強皮症特異的な自己抗体を検索する。また、食道や肺などの内臓にも線維化がみられないか検索する。
- 強皮症以外の疾患では、硬化の原因となる基礎疾患や要因を検索する。
- 必要に応じて皮膚生検を考慮する。

病状評価

0:患者の訴え内容 [ID0210]

- 皮膚硬化の存在を疑うべき訴え言葉
 - 皮膚が硬くなってきた。
 - 皮膚が厚くなってきた。
 - 皮膚がむくんできた。
 - 皮膚がつまめなくなってきた。
 - 皮膚が突っ張って、関節の曲げ伸ばしが行いにくい。

1:緊急対応 [ID0211]

- 全身性強皮症などの全身性の疾患で、内臓病変の対処に緊急を要する場合は、膠原病やリウマチ性疾患の専門科や各臓器の専門科と連携して治療する。

2:症状治療・診断的治療 [ID0212]

- 皮膚硬化を来す最も代表的な疾患は全身性強皮症である。視診（硬化による光沢や、つまんだときの皺のできにくさ）と触診（両手の親指で挟みこむようにつまみ上げ、皮膚が厚くなっているか、下床から持ち上げにくくなっているかを判断）により、体の各部位の皮膚硬化の程度を評価する。皮膚硬化が急速に肘より近位まで拡大してくる症例、放置すると関節拘縮を来し得る症例では、少量のステロイド内服を考慮する。
- 好酸球性筋膜炎でも、皮膚硬化の強い場合は、少量のステロイド内服を考慮する。
- 限局性強皮症や硬化性萎縮性苔癬では、拡大傾向、紅斑などの炎症反応、痒みなどのある場合は、硬化部位に強めのステロイドを外用する。汎発型や部位的に機能障害や整容的な問題を残し得る症例では、少量のステロイド内服や免疫抑制薬の使用も考慮する。
- その他の疾患では、原因に応じて治療を検討する。

3:入院適応 [ID0213]

- 全身性強皮症の場合、内臓病変の評価を行うためにも、初診時に検査入院をすることが望ましい。
- ステロイドや免疫抑制薬の内服が必要な場合は、入院して治療を開始することが望ましい。

4:専門医相談のタイミング [ID0217]

- 全身性強皮症の重症例や内臓病変を伴う症例では、必要に応じて膠原病/リウマチ科などの関連する専門科に紹介する。
- 糖尿病性浮腫性硬化症では、糖尿病のコントロールが重要で、代謝内科などで治療する。
- 皮膚硬化型慢性GVHDでは、移植を行った血液内科と連携して治療にあたる。
- Werner症候群では、合併症である動脈硬化、糖尿病、脂質異常、骨粗鬆症などの専門科に紹介する。
- 薬剤性皮膚硬化では、薬剤を投与した医師と相談して中止などを検討する。
- 腎性線維化性皮膚症では、肺、肝臓、筋肉、心臓などの内臓病変がみられれば、専門科に紹介する。
- POEMS症候群では、血液内科、神経内科、代謝内科などで治療する。

鑑別疾患**5:頻度の高い疾患 [ID0214]**

- 全身性強皮症：手指の皮膚硬化はほぼ必発で、近位にも拡大し得る。レイノー現象を呈する。特異的な自己抗体が陽性。しばしば肺や消化管などの内臓にも線維化を来す。
- 限局性強皮症：境界明瞭な硬化局面が単発または多発する。
- 好酸球性筋膜炎：筋膜を含めた皮膚生検で筋膜の肥厚、炎症を認める。末梢血や組織で好酸球増多例が多い。
- 硬化性萎縮性苔癬：外陰部から肛門に白色調の丘疹ないし局面が好発する。
- 浮腫性硬化症：感染後や糖尿病に合併して、上背部、項、顔面などに浮腫性硬化を認める。

6:重篤な疾患 [ID0215]

- 皮膚硬化型慢性GVHD：全身性強皮症との鑑別のため、自己抗体と内臓の線維化の有無を検索する。移植の既往のある患者で疑う。
- Werner症候群：遺伝的早老症。白髪、禿頭などの早老性外貌のほか、白内障の有無を検索する。悪性腫瘍を併発しやすい。可能なら遺伝子診断を行う。思春期以降に発症する早老徴候から疑う。
- 腎性線維化性皮膚症：肺、肝臓、筋肉、心臓にも病変が生じることがある。腎不全患者へのガドリニウム造影剤の使用歴により疑う。四肢、特に下肢に硬化する傾向がある。
- POEMS症候群：血中の血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の増加。多発神経炎、腫瘍肥大症、内分泌異常、単クローン性高ガンマグロブリン血症などを検索する。血管腫や多毛がみられる症例で疑う。

7:まれな治療可能疾患 [ID0216]

- ヒトアジュバント病：シリコンやパラフィンなどの原因を外科的に取り除く。全身性強皮症との鑑別のため、自己抗体と内臓の線維化を検索する。シリコンやパラフィンなどを埋め込んだ手術歴で疑う。
- 硬化性粘液水腫：皮膚生検で酸性ムコ多糖類が真皮に沈着し、線維芽細胞の増生がみられる。全身性強皮症を鑑別する。顔面、四肢末端などに丘疹が集簇した硬化局面を認める患者で疑う。

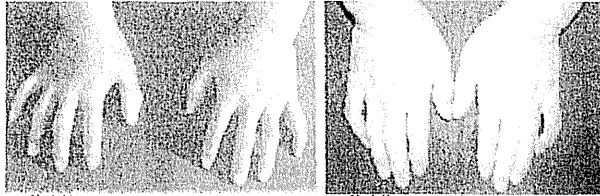
差人の極態・コツ**8:差人の極態・コツ [ID0240]**

- 境界不明瞭なびまん性の硬化の場合、全身性強皮症か、それ以外の疾患かをまず判断する。全身性強皮症の場合には、少なくとも手の指背には硬化(強指症)（早期には浮腫だけのことも）がみられ、レイノー現象、自己抗体が高率にみられる。合致しない場合には、上記の鑑別疾患に関して、他科と連携しながら診断を行っていく。
- 境界明瞭な限局した皮膚硬化の場合は、限局性強皮症や硬化性萎縮性苔癬があるが、非典型的な場合は診断のために皮膚生検も考慮する。

イメージ

[ID0601]

全身性強皮症（びまん性皮膚硬化）



a: 治療前

b: 治療後

病歴: 60歳代女性。1カ月前から、手指のこわばり、手の皮膚の硬化を感じるようになってきたため受診。

診察: 両手指から手背にかけて光沢を帯びた強い皮膚硬化がみられ、手指の屈曲制限が認められた。軽度の硬化が顔面や体幹まで及んでいた。

診断のためのテストとその結果: 自己抗体の検索で、抗RNAポリメラーゼ抗体が陽性であった。胸部CTにて、軽度の間質性肺炎を認めた。

治療: 皮膚硬化に対して、プレドニゾン30mg/日内服を開始し、以後漸減した。

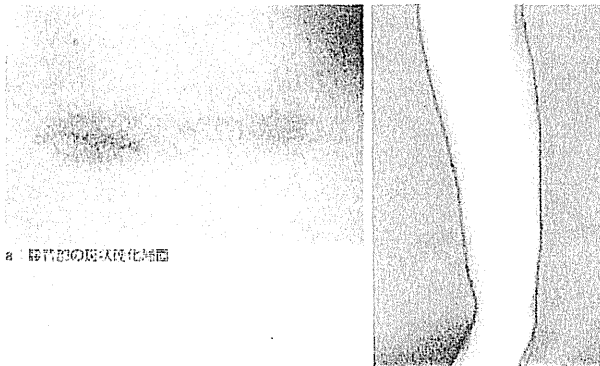
転帰: 3年9カ月後の時点で、プレドニゾン5mg/日内服中であるが、皮膚硬化と手指の屈曲制限は改善している。

コメント: 全身性強皮症に特異的な自己抗体として、抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体以外に、抗RNAポリメラーゼ抗体の測定が保険収載されている。この抗体陽性者では、多く広範な皮膚硬化を呈する。

下記写真: a: 治療前、b: 治療後

1: 患者提供

[ID0602]
限局性強皮症 (モルフェア)



a: 腰背部の斑状硬化局面

b: 左前腕の線状硬化局面

病歴: 20歳代女性。6カ月前から、体幹の左側、左上下肢に皮疹が出現し、前医で限局性強皮症と診断された。治療目的に当科に紹介受診。

診察: 左腰背部と左上下肢に比較的境界明瞭な斑状または線状の硬化局面が数個あり。

診断のためのテストとその結果: 臨床的に典型的な汎発型の限局性強皮症 (generalized morphea) と考えられた。血液検査を行ったが、強皮症などの膠原病の自己抗体は陰性であった。

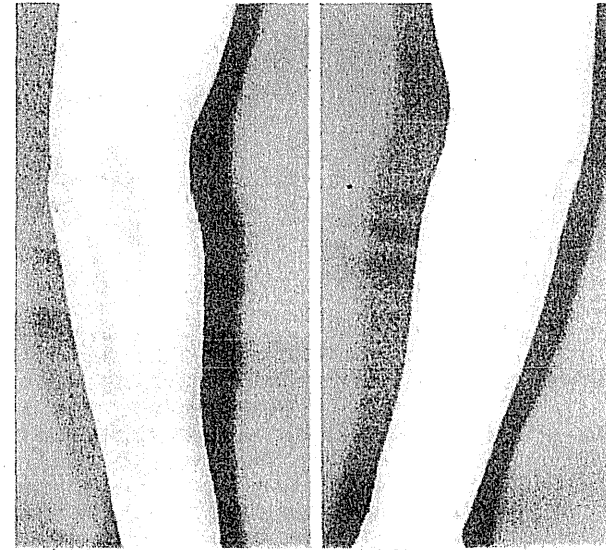
治療: デルモベート軟膏の外用を開始した。

転帰: 腰背部では拡大や新生はなくなったが、左上下肢では硬化がやや拡大する部位もあり。

下記写真: aが腰背部の斑状硬化局面、bが左前腕の線状硬化局面。

1: 患者提供

[ID0603]
経路性強皮症



a: 右前腕

b: 左前腕

病歴: 60歳代女性。3カ月前より、両上肢に突っ張り感を伴う皮疹が出現して当科受診。

診察: 主に両前腕伸側 (右優位) に皮下硬結を認め、右前腕では表面に紅斑を伴う。レイノー現象はなく、手指背には硬化を認めなかった。

診断のためのテストとその結果: 末梢血での好酸球増多はみられなかった。前腕の筋膜を含めた皮膚生検で、筋膜の肥厚とその周囲の線維化、好酸球を混じた炎症性細胞浸潤を認めた。

治療: プレドニゾン20mg/日の内服により軽快して以後漸減した。

転帰: プレドニゾンは3年後に中止したが、再燃を認めない。

コメント: 通常左右対称性であるが、本例のように左右で皮膚硬化の程度の差を認める症例もある。

1: 患者提供

[ID0604]
皮膚硬化症 (GVHD)



病歴：30歳代女性。3年前に急性骨髄性白血病を発症。2年前に同種末梢血幹細胞移植を受けた。初診の3カ月前より、全身の皮膚硬化、潰瘍、関節拘縮が出現した。

診察：体幹、四肢に、硬化局面が不規則に散在、癒合して認められた。部分的に紅斑、ひらん、潰瘍を伴う部位も認められた。レイノー現象はなく、手指には皮膚硬化を認めなかった。

診断のためのテストとその結果：皮膚生検は施行しなかったが、臨床的に真皮から皮下の線維化が示唆された。全身性強皮症にみられるような自己抗体は認められなかった。また、CTなどの画像検査で、肺などの内臓臓器に線維化の所見は認められなかった。

治療：GVHDに対して、ステロイドの少量内服とタクロリムスの内服を行った。

転帰：皮膚硬化は上記治療によっても不変であった。

コメント：移植の既往、自己抗体陰性、レイノー現象なし、手指の硬化を認めないことなどから、全身性強皮症と鑑別する。

1: 著者提供

[ID0605]
慢性薬物性皮膚炎



病歴：50歳代女性。約2年前より、外陰部に皮疹が出現して当科受診。

診察：両大陰唇に紅斑があり、左大陰唇の肛門側には大豆大の白色の硬化病変あり。陰唇は全体に萎縮的で、小陰唇の一部は大陰唇に癒合している。

診断のためのテストとその結果：KOHを用いた顕微鏡検査で糸状菌は陰性。皮膚生検で、表皮の萎縮、透明帯、膠原線維の増生を認めた。

治療：特に加療を希望しなかったため、ステロイドの外用を行わずに、近医で悪性腫瘍の出現がないか、定期的にフォローしていくこととした。

転帰：その後受診せず不明。

1: 著者提供

[ID0606]
POEMS症候群

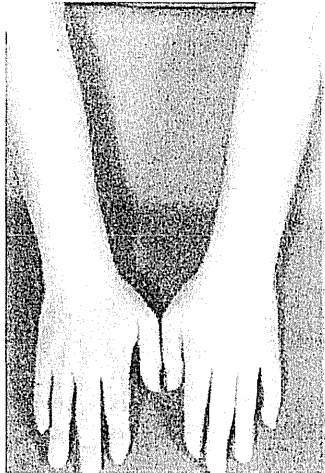


病歴：60歳代男性。18カ月前から倦怠感、四肢のしびれ、手の握りにくさが出現し受診。
診察：両手指から前腕にかけて、皮膚硬化を認めた。また、血管腫が体に数個みられた。
 全身の色黒沈着と多毛もみられた。
診断のためのテストとその結果：血中のVEGFの上昇あり。末梢神経障害がみられ、CTやエコーで脾臓の腫大がみられた。糖尿病や甲状腺機能低下などの代謝異常があり、IgA型のM蛋白が検出された。
治療：POEMS症候群に対して化学療法としてmelphalan-prednisolone (MP) 療法を行った。
転帰：4クール後の化学療法後に、皮膚硬化の改善がみられた。

1: 著者提供

[ID0607]

硬化性筋炎の腫

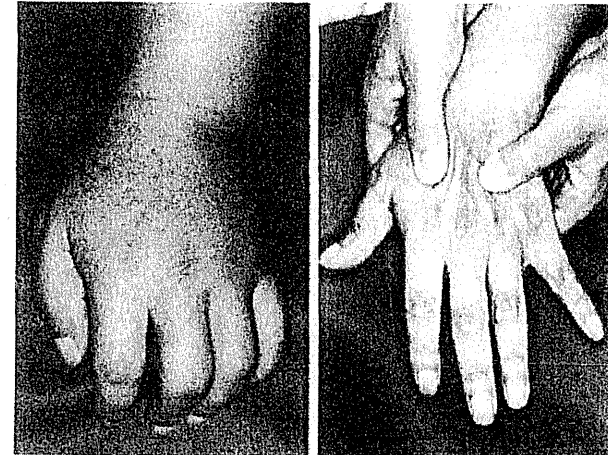


病歴：30歳代女性。6カ月前より手背から前腕の腫脹、硬化を認めるようになった。前医で皮膚生検を施行し、全身性強皮症と診断された。本人の希望で、治療的に当科を紹介受診。
診察：両手から前腕に浮腫性の腫脹を認め、手背や前腕では丘疹が集簇して凹凸のある硬化局面を形成している。
診断のためのテストとその結果：皮膚生検で、真皮上層に顕著な酸性ムコ多糖の沈着を認めた。全身性強皮症と関連した自己抗体や内臓病変がみられないことから、全身性強皮症を除外した。
治療：プレドニゾン 30mg/日より内服を開始して、皮膚硬化はやや改善した。
転帰：減量にて硬化が悪化するため、5年後の時点でプレドニゾン 9mg/日で維持している。

1: 著者提供

[ID0608]

硬化性筋炎の皮膚硬化



a：初診時

b：ゲムシタピン中止1カ月後

病歴：50歳代男性。切除不能の腺癌に対して、7カ月前よりゲムシタピンによる化学療法を受けていた。2カ月前より、四肢の浮腫性硬化が出現してきた。レイノー現象の既往はなし。
診察：両前腕から上腕に左優位の著明な皮膚硬化がみられた。手には浮腫はみられなかったものの、皮膚硬化はみられなかった。ほかには、両大腿に左優位の皮膚硬化がみられた。
診断のためのテストとその結果：血液検査で、強皮症などの膠原病と関連した自己抗体は検出されなかった。左大腿の皮膚生検で、真皮に膠原線維の膨化、増生が認められた。
治療：ゲムシタピンを中止した。
転帰：1カ月後には皮膚硬化は軽快し、手背の浮腫も消失した。

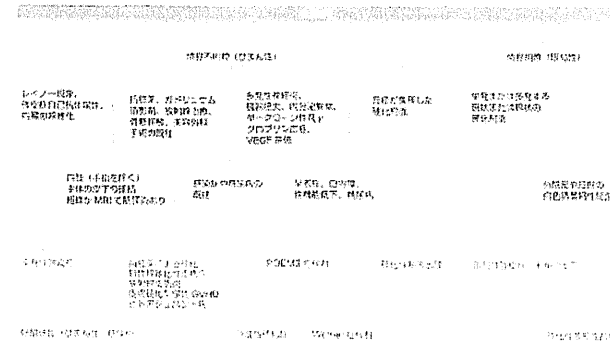
1: 著者提供

[ページ上部に戻る](#)

アルゴリズム

[ID0703]

皮膚硬化の診断アルゴリズム



1: 著者提供

[ページ上部に戻る](#)

鑑別疾患

- 全身性強皮症
- 限局性強皮症
- 好酸球性（びまん性）筋膜炎
（糖尿病性）浮腫性硬化症
- 硬化性萎縮性苔癬
- 硬化性粘液水腫 Werner症候群
- POEMS症候群
- 薬剤性皮膚硬化症
- 腎性線維化性皮膚症ヒトアジュバント病

[ページ上部に戻る](#)

ガイドライン

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、強皮症調査研究班事務局（東京大学医学部附属病院皮膚科内）

症例検索

- 症例くんでの検索（皮膚硬化）
（「症例くん」は日本内科学会地方会の症例報告の検索システムです。日本内科学会のID、パスワードにてアクセスしてください。）

[ページ上部に戻る](#)

<<ページ末尾: #actionDetails4.aspx?DiseaseID=1432>>

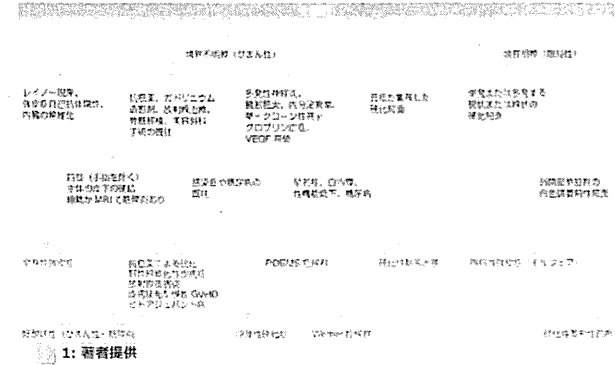
アルゴリズム

#1432

皮膚硬化

長谷川 裕 金沢大学 皮膚科学教室

皮膚硬化の診断アルゴリズム



<<ページ末尾: #actionDetails3.aspx?diseaseID=1432>>

<<ページ末尾:#evidenceDetails4.aspx?DiseaseID=1432>>

初診時、フォローアップ時

対象患者・コメントを限す/表示する

※下記は、一部を除き、執筆者が過去に診た20人の患者で2人以上に行った事を羅列して頂いています。実際の1人の患者に行った内容は、下記の一部であることを了解下さい。

評価方針

- 皮膚硬化の性状、分布、随伴する症状などを視診と触診で把握する。
- 全身性強皮症が疑われれば、血液検査にて自己抗体の検索、内臓病変の検索を行い、必要に応じて専門科に紹介する。
- 好酸球性筋膜炎では、末梢血好酸球増多と筋肉MRIのほか、診断確定には筋膜までを含めた皮膚生検の施行が望ましい。
- 全身的な疾患で生じる皮膚硬化では、全身的な精査や専門科への紹介が必要である。
- どの疾患でも、必要に応じて皮膚生検を考慮する。

検体検査

- 抗核抗体[FA]

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- 抗SCL70Ab[ELISA]

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- セントロメア抗体[ELISA]

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- 抗RNAポリメラーゼIII抗体

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- CBC, 白血球分画

対象患者： 全身性強皮症や好酸球性筋膜炎の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- 血液生化学 (Na, K, Cl, BUN, Cr, Glu(血清))

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- 尿一般

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- CRP

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）
- 赤沈

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合(推奨度2)
- KL-6

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）

SP-D

対象患者： 全身性強皮症の疑いや鑑別が必要な場合（推奨度1）

Glu(血清)

対象患者： 糖尿病性浮腫性硬化症、POEMS症候群、Werner症候群の疑い（推奨度1）

HbA1c

対象患者： 糖尿病性浮腫性硬化症、POEMS症候群、Werner症候群の疑い（推奨度1）

VEGF

対象患者： POEMS症候群の疑い（推奨度1）

生理・画像検査

胸部X線検査（間質性肺炎の有無）

対象患者： 全身性強皮症の疑い（推奨度1）

胸部CT検査（間質性肺炎の有無）

対象患者： 全身性強皮症の疑い（推奨度2）

全身CT検査（臓器腫大の有無）

対象患者： POEMS症候群の疑い（推奨度1）

四肢MRI（筋膜炎の有無）

対象患者： 好酸球性筋膜炎の疑い（推奨度2）

治療方針

- 全身性強皮症や好酸球性筋膜炎で、皮膚硬化の程度や進行が遅い症例では、プレドニゾン20mg/日程度の内服を考慮する。
- 限局性強皮症のように、皮膚硬化が一部に限局したもので、同部の皮膚に強めのステロイドを外用する。
- 全身的な基礎疾患や何らかの要因に伴う皮膚硬化では、基礎疾患の治療や原因除去が重要である。

治療

副腎皮質ステロイド

プレドニゾン錠「タケダ」 [5mg] 4錠 分2 朝夕食後 内服

皮膚硬化の改善を確認しながら、半年くらいかけて2錠程度に漸減して維持

対象患者： 全身性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性総液水腫で、皮膚硬化の進行時期にあるもの(推奨度2)

コメント： 全身性強皮症は、4錠を超える投与は腎クリーゼのリスクが増すとされ、慎重に行う。

プロスタサイクリン誘導体製剤

トルナー錠 [20μg] 3～6錠 分3毎食後 内服

対象患者： 全身性強皮症の潰瘍やレイノー現象に対して（推奨度2）

コメント： 保険適応外。

外用副腎皮質ステロイド(ストロンゲスト)

デルモベート軟膏0.05% [0.05%] 1日1回、まだ炎症や拡大傾向のある部位に外用

対象患者： 限局性強皮症の診断がついた患者（推奨度2）

コンサルト

膠原病/リウマチ科

対象患者： 全身性強皮症が疑われる場合

血液内科、神経内科、代謝内科

対象患者： POEMS症候群が疑われる場合

指導

全身性強皮症では、寒冷刺激を避ける。

対象患者： 全身性強皮症と診断された患者（推奨度2）

再診・入院の指示

全身性強皮症などでびまん性の皮膚硬化を有する場合は、初期に一度入院して内臓病変の評価をし、必要があれば治療を開始する。

対象患者： びまん性の皮膚硬化や重篤な内臓病変を有する強皮症患者（推奨度2）

推奨度1：明らかに利益が害やコストよりも上回る。必ず行う必要があり得る行為。
推奨度2：害、コストよりも、利益が上回る可能性が高い。半数以上の状況で行われ得る行為。
推奨度3：利益よりも、害、コストが、上回る可能性が高い。半数以下の状況で行われ得る行為。
推奨度4：明らかに利益が害やコストよりも下回る。医学的に原則禁忌といわれている行為。
(詳細はこちら参照)

※薬剤中分類、用法、同効薬、診療報酬は、エルゼビアが独自に作成した薬剤情報であり、著者により作成された情報ではありません。

尚、用法は添付文書より、同効薬は、薬剤師監修のもとで作成しております。

<<ページ末尾:#situationDetails6.aspx?DiseaseID=1432&situationno=1>>

28

レイノー現象をみたときの 対処法の決め手

—— 意味のあるレイノーか？
診断の解決法は？

なぜ皮膚科医はこの診断が苦手なのか？

レイノー現象(図1)は、冷たい水に触ったり、冬季に外出した際などにみられるが、診察室は通常暖かいために、実際に医師が確認する機会はまれである。このため、レイノー現象の定義をしっかり理解していないと、レイノー現象の有無を正確に判断することが難しい。また、レイノー現象の基礎疾患としては全身性強皮症などの膠原病が多いが、レイノー現象は通常初発症状であり、その時点では膠原病の症状がはっきりしないために診断が難しい。

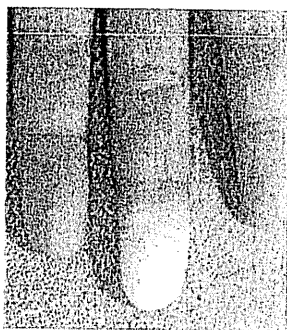


図1 レイノー現象

達人の解決法

血液検査で膠原病に特異的な自己抗体が検出されれば、その抗体と関連した膠原病の症状(その時点でみられなければ初発症状)と考えられる。また、自己抗体が検出されなくても、爪郭部に出血点や毛細血管ループの拡張が認められれば、全身性強皮症の(初発)症状の可能性が高い。

解説

レイノー現象は、寒冷刺激や精神的な緊張によって四肢末端の動脈が発作性に攣縮して、手指などの色調が一時的に蒼白になる症状である。やがて、指の動脈が拡張して再灌流が生じ、紫色そして赤色に変化したのちに、正常色に戻る。これが、3相性の典型的なレイノー現象であるが、紫や赤の過程をスキップする2相性のレイノー現象も認められる。手のしびれ感、冷感、痛みなどを伴うことがある。

レイノー現象には、基礎疾患がなく原因が不明の原発性レイノー病と、振動工具を扱うなどの職業性のもの、膠原病、末梢動脈疾患、血液疾患、薬剤、

頸肩腕症候群、外傷などに伴うものがある。このうち基礎疾患として最も多いのは膠原病である。なかでも全身性強皮症では、ほとんどの症例でレイノー現象がみられ、しかも初発症状である。強皮症の症状を部分的に有する混合性結合組織病も同様にレイノー現象の頻度が高いが、ほかの膠原病では頻度が低い。

最も重要な検査は、強皮症に特異的な抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体、混合性結合組織病やほかの膠原病でみられる抗U1-RNP抗体を測定することである。また、ほかの膠原病にみられる自己抗体である抗Sm抗体、抗DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗Jo-1抗体、抗CCP抗体、抗MPO-ANCA抗体、抗PR3-ANCA抗体なども可能ならば測定が望ましい。上記のいずれかの自己抗体が検出されれば、レイノー現象はその抗体と関連した膠原病に伴うものと考えられる。その時点では膠原病の症状がはっきりしなくても、その後に出現する可能性が高い。

ただし、膠原病のなかには、上記の自己抗体がいずれも認められない症例が少なからず存在する。強皮症においても、1~2割の症例は前述の抗体がいずれも検出されない。そのような症例では、爪郭部に出血点や拡張した毛細血管ループが2本以上の指にみられる場合に、強皮症の症状が出現してくるものと考えべきである(図2)。同様の爪郭部の所見は、皮膚筋炎でも認められるが、皮膚筋炎の場合はレイノー現象がみられる症例は少ない。強皮症にみられる爪郭部の所見は、レイノー現象という虚血再灌流によって毛細血管のループ状の部分が壊れてその末梢に生じた出血と、壊れて残り少なくなった毛細血管ループが代償的、しかし病的に巨大化したために肉眼でもみえるようになったものである。

(長谷川 稔)



図2 爪郭部の出血点(↓)と毛細血管ループの拡張(↑)

JIMSON

爪郭部の所見については、毛細血管顕微鏡を使用して強皮症に特徴的な毛細血管の所見を見つけて、診断に大変参考になる²⁾。この機器がない場合には、ダーモスコピーを使用することで、肉眼よりも感度よく所見を見つけることができる²⁾。

究極の
決め手

References

- 1) Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M et al: *Arthritis Rheum* 48: 3023-3030, 2003
- 2) Southemier RD: *J Rheumatol* 31: 539-544, 2004

JIMSON

強皮症の治療はどこまで進歩したか？

長谷川 稔



全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)は、皮膚や内臓臓器の線維化と末梢循環障害を特徴とする膠原病である。皮膚硬化に対して治療が必要になる症例とは、皮膚硬化が末端から近位に急速に拡大する傾向がみられ、放置すると手指などに関節の拘縮が残ってしまうと考えられる症例である。腿摩擦音のみられる症例が対象となることが多い。皮膚硬化に対する治療の試みは続けられているが、いまだ治療法は確立されていない。わが国では少量のステロイドの内服がよく行われ、症例によっては免疫抑制薬が併用される。末梢循環障害による指尖潰瘍・壊疽の治療も確立されたものはない。わが国では、プロスタグランジン(PG)₂誘導体制剤の内服や、PGE₂誘導体制剤の静脈注射がよく行われている。近年開発されてきたいくつかの肺動脈性肺高血圧症の薬は、末梢循環障害を改善するとする報告が少なくない。なかでもエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの内服が、ほかの治療でコントロールできない指尖潰瘍の再発予防目的に欧州では使用されている¹⁾。

わが国では、2010年10月に「全身性強皮症診療ガイドライン」が発表されている²⁾。この内容とその後の知見、筆者の経験から、強皮症の各症状に対して勧められる治療法を裏に掲載する。

SScの皮膚硬化に対する治療は、世界的にも確立されていない。これまで施行された多施設二重盲検試験のなかで、有意にスキンスコアが改善したのは、シクロホスファミド内服(1mg/kg/日)のみである³⁾。しかし、12カ月後にみられたこの治療効果も、24カ月後にはプラセボと有意差がみられなかった。ほかの免疫抑制薬として、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノレートモフェテル、メトトレキサートなどが使用されるが、有用性が実証されたものはない。なお、わが国では皮膚硬化の進行する症例に対して、ステロイドの少量投与が第一選択として使用されることが多い。海外では、サリドマイド誘導体、IL-1を抑制する融合蛋白質、抗IL-6受容体抗体などの皮膚硬化に対する多施設二重盲検試験が進行中である⁴⁾。

末梢循環障害による指尖潰瘍・壊疽には、わが国ではPG₂誘導体の内服、PGE₂の静脈注射などが行われている。エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)のボセンタンは、多施設二重盲検試験において皮膚潰瘍の改善を促進しなかったが、血管新生を有意に抑制したと報告されている⁵⁾。実際に、欧州では難治

表1 わが国の強皮症に対して推奨される治療法(私見)

症状	推奨される治療法	治療開始時の留意点
皮膚硬化	プレドニゾロン(20mg以下)内服	症例によっては、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスなどを併用する。
皮膚潰瘍	PG ₂ 誘導体(ベラプロスト)の内服やPGE ₂ の静注	保険適応はないが、ET受容体阻害薬のボセンタンが指尖潰瘍の再発を抑制することが報告されている。指の潰瘍や壊疽に対して、安易な切断は行うべきではない。
間質性肺炎	プレドニゾロン(20mg)内服とシクロホスファミドパルス療法の併用	症例によっては、シクロホスファミド治療終了後に、後療法としてプレドニゾロンにアザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスなどを併用する。
肺動脈性肺高血圧症	軽症例では、PDE5阻害薬、PG ₂ 誘導体を、中等症以上では、ET受容体阻害薬を投与	PDE5阻害薬、PG ₂ 阻害薬、ET受容体阻害薬のうち、2~3種類の併用もよく行われる。
消化器症状	逆流性食道炎にはプロトンポンプ阻害薬を使用	
腎クリーゼ	ACE阻害薬をただちに投与	ACE阻害薬に腎クリーゼの予防効果はない。

PG: プロスタグランジン, ET: エンドセリン, PDE: ホスホジエステラーゼ, ACE: アンジオテンシン変換酵素。

(筆者作成)

性、再発性の指尖潰瘍・壊疽にボセンタンが使用されている¹⁾。また、同じく肺動脈性肺高血圧症の薬であるホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬にも、指尖潰瘍・壊疽やレイノー現象を改善したという報告がみられる。現在海外では、指尖潰瘍に関してERAやPDE5阻害薬の複数の臨床試験が進行中である⁴⁾。

Essence

Why important?

SScの皮膚硬化に対する治療の時期を選ずると、皮膚硬化のために手指や大関節の拘縮をきたし、皮膚硬化がその後に改善してもその障害が残ってしまう。このため、時期を逃さずに治療する必要がある。また、末梢循環障害による難治性の潰瘍・壊疽は、強い痛みを伴い、日常生活を長期にわたって大きく障害する。しかし、肺動脈性肺高血圧症の薬を潰瘍の治療や予防に使用することは、現在のわが国の医療事情では可能ではなく、今後の改善が望まれる。

References

- 1) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al: *Ann Rheum Dis* 68: 620-628, 2009
- 2) 藤本 学: 全身性強皮症診療ガイドライン(全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会: 佐藤伸一委員長ほか). 強皮症調査研究班事務局, 2010
- 3) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al: *N Engl J Med* 354: 2655-2666, 2006
- 4) Denton CP, Ong VH: *Nat Rev Rheumatol* 9: 451-464, 2013
- 5) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M et al: *Arthritis Rheum* 50: 3985-3993, 2004

2 強皮症に合併する肺高血圧症の鑑別—肺動脈性と強皮症心に合併する左心不全によるPH

症例の臨床経過

- Scene 1** 68歳 心房細動を指摘される。69歳時に行った心エコー上駆出率 (EF) 65%, TRPG 36mmHgと左心機能は良好であるものの、軽度の肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) を認めていた。
- Scene 2** 73歳 肺炎の診断で他院に入院した際にPHおよび全身性強皮症を指摘され、ベラプロスト内服開始。当院で精査の結果、全身性強皮症 (systemic scleroderma: SSc) による肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH: SSc-pulmonary arterial hypertension) と診断した。
- Scene 3** 第1回入院より2カ月後 特定疾患の申請終了を待ってPAH治療薬導入目的で、当院第2回目の入院。右心カテーテルの結果、平均肺動脈圧 (mPAP) 35mmHg, 肺動脈楔入圧 (PAWP) 12mmHgと第1回入院時より上昇を認めていた。予定通りボセンタン125mgを導入して退院。
- Scene 4** 退院後、労作時呼吸困難が増悪。1カ月後の外来受診時、SpO₂ 88%と酸素飽和度の低下、体重増加 (退院時38.1→39.8kg)、および胸部X線上心拡大の進行 (退院時71.4→80%) を認めたため、精査加療目的で外来受診、翌日第3回目の入院となった。

症例

73歳女性

現病歴 68歳時に労作時呼吸困難を主訴に他院受診。以後、心不全、心房細動の診断にて同院に通院していた。69歳時に行った心エコー上EF 65%, TRPG 36mmHg, mild MRの所見であった。73歳時に肺炎の診断で他院入院。この際の胸部X線にてCTR 60%と心拡大、心エコー上TRPG 108mmHgとPHを認めた。手指硬化を認めたため、

自己抗体の精査を行ったところ、抗セントロメア抗体陽性 (1280倍以上) を指摘され、全身性強皮症に伴うPHの診断にてベラプロスト60μgを開始した。入院加療により肺炎は軽快して他院を退院した後、専門的精査・加療目的で当院アレルギーリウマチ内科および循環器内科を紹介受診し、精査目的で当院第1回入院となった。

既往歴 50歳: 下肢静脈瘤。72歳: 逆流性食道炎

家族歴 特記事項: なし

生活歴 喫煙歴: なし。飲酒歴: 機会飲酒

現症 レイノー症状なし、明らかな舌小帯短縮なし、爪上皮延長なし、爪郭部出血点なし、pitting scarなし、手掌に毛細血管あり、手指硬化あり、前腕にわずかな皮膚硬化あり。

Scene 1 68~69歳 心房細動, PHを認める

68歳時に心房細動を指摘される。69歳時に行った心エコー上EF 65%, TRPG 36mmHgと左心機能は良好であるものの、軽度のPHを認めていた。

問題点は何か?

- PHが疑われたときに原因検索がなされているか?

68歳時より心房細動を指摘され、他院に通院していた。心不全症状もあり、心エコー上TRPG 36mmHgと軽度のPHを認めていたものの、特に原因検索はなされなかった。PHは表1¹⁾の通り5つのグループに分類される。頻度としては第2群の左心性心疾患に伴うPH (PH-LHD) が原因としては最も多いが、第1群の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) もわが国に約1万人の患者がいると想定されている。特に、膠原病に伴うPAHは第1群の中でも最も患者数が多い。本症例においてはセントロメア抗体陽性やSScの身体所見がいつから出現していたかは定かではないが、PHの原因疾患として膠原病があることを念頭に置いていれば、68歳時にSScを診断できていた可能性がある。

念のため

忘れてはいけないポイント

- 心エコー所見を評価する際には右心系のパラメータへの注意も忘れずに。PHが疑われる際には膠原病を示唆する身体所見がないかどうか注意を払うとともに、少なくとも抗核抗体はチェックしておくべきである。

表1 再改訂版肺高血圧症臨床分類

第1群 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1) 特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic PAH: IPAH)
2) 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable PAH: HPAH)
1. BMPR2
2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1
3. 不明
3) 薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症
4) 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (associated PAH: APAH)
1. 結合組織病
2. エイズウイルス感染症
3. 門脈肺高血圧
4. 先天性心疾患
5. 住血吸虫症
第1'群 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)
第1''群 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)
第2群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
1) 左室収縮不全
2) 左室拡張不全
3) 弁膜疾患
4) 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞
第3群 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1) 慢性閉塞性肺疾患
2) 間質性肺疾患
3) 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患
4) 睡眠呼吸障害
5) 肺胞低換気障害
6) 高所における慢性暴露
7) 発育障害
第4群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
第5群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
1) 血液疾患 (慢性溶血性貧血, 骨髓増殖性疾患, 脾摘出)
2) 全身性疾患 (サルコイドーシス, 肺ランゲルハンス細胞組織球症, リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎)
3) 代謝性疾患 (糖原病, ゴーシェ病, 甲状腺疾患)
4) その他 (腫瘍塞栓, 線維性縦隔炎, 慢性腎不全) 区域性肺高血圧
循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf (2014年6月閲覧)

Scene 2 第1回入院時

当院第1回入院時にPHの原因精査のため各種検索を施行。

- 心電図:心房細動, 心拍数 (HR) 72回/分 (図1)
- 胸部X線:CTR 63%, 右第2弓, 左第3・4弓突出を認める (図2)。
- 心臓カテーテル検査: 右心カテーテルでは表2の通りmPAP 26mmHgとPHを認めるが, PAWPは7mmHgと正常。冠動脈造影では有意狭窄を認めず。

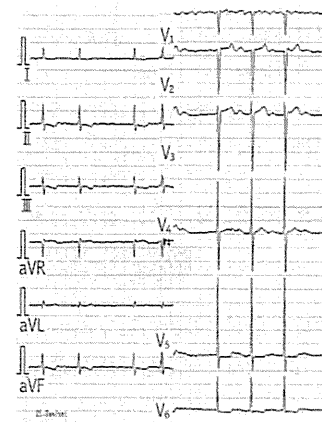


図1 第1回入院時心電図
HR72回/分, 心房細動



図2 第1回入院時胸部X線
CTR 63%, 右第2弓, 左第3・4弓突出

表2 右心カテーテル所見およびBNP, 6分間歩行距離

投薬内容	ベラプロスト 60μg, ジルチアゼム100mg, フロセミド20mg, シゴキシン0.125mg, フルファリン1.75mg
HR (回/分)	70
PAP (mmHg)	40/19/26
PAWP (mmHg)	7
CI (L/分/m ²)	1.99
PVR (dyne・sec/cm ⁻⁵)	606
SvO ₂ (%)	67
BNP (pg/mL)	415
6分間歩行距離 (m)	372

CI: 心係数, PVR: 肺血管抵抗, SvO₂: 混合静脈血酸素飽和度

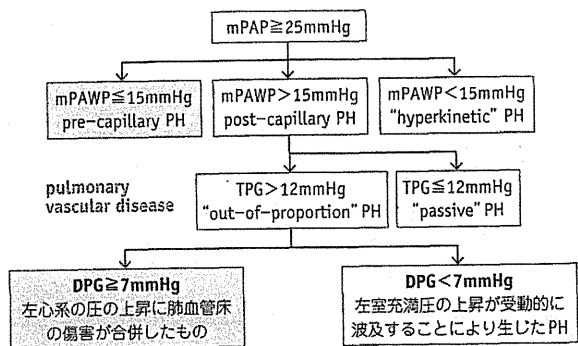


図4 左心性心疾患に伴う肺高血圧症の分類
 TPG: transpulmonary pressure gradient (mPAP - PAWP)
 DPG: diastolic pulmonary vascular pressure gradient (dPAP-PAWP)
 (文献2より引用・改変)

肺うっ血を増強してしまうことがあるので注意が必要である。本症例においてもPAWPとともに右房圧も3 → 9mmHgと上昇していたことから、せめて利尿薬を増量するといった対処はしておくべきであったと思われる。

今だから知る

忘れてはいけない **ポイント**

- 左心疾患のある患者がPHを合併した場合、TPGやDPGに注目することが重要である。TPGやDPGの大きい症例では肺血管の傷害の要素がPHの病態に強く関わっていると考えられる。
- 一方、左心疾患がある患者に肺血管拡張薬を投与すると、肺うっ血を増強してしまうことがあるので注意が必要である。

Scene 4 ボセンタン導入後

退院後、労作時呼吸困難が増悪。1カ月後の外来受診時、SpO₂ 88%と酸素飽和度の低下、体重増加(退院時38.1 → 39.8kg)、および胸部X線上心拡大の進行(退院時71.4 → 80%)を認めため、精査加療目的で外来受診、翌日第3回目の入院となった。入院後直ちに行った右心カテーテルの結果は表4の通りであった。

表4 第3回入院時右心カテーテル所見

HR(回/分)	112
PAP(mmHg)	60/35/47
PAWP(mmHg)	19
CI(L/分/m ²)	2.77
PVR(dyne·sec/cm ⁵)	617
SvO ₂ (%)	50
BNP(pg/mL)	257
6分間歩行距離(m)	施行できず

問題点は何か?

- 第3回入院時点ではPAWPが15を超え、完全に左心疾患によるout-of-proportion PHの様相を呈している。このような場合の治療戦略は?

PH-LHDの治療の基本はももとの左心疾患に対する治療を強化することである。本症例においてもドブタミン、ドパミン、ミルリノン、フロセミド持続静注による心不全加療を行った。経過中尿路感染も合併し、一時ノルアドレナリン併用、CCU管理を要したが、急性期を脱した後はカテコラミン類から離脱するとともに、心不全加療およびレートコントロールのためにカルベジロールの導入を行った(退院時3.75mgまで増量)。利尿薬もフロセミド持続点滴から最終的に経口薬のみでの管理が可能となった(フロセミド60mg、トリクロルメチアジド4mg、スピロラクトン25mg)。PAHについてはボセンタンをタダラフィル40mgに変更し、退院時にはPAP 38/12/23mmHg、PAWP 10mmHg、CI 2.7L/分/m²、PVR 303dyne·sec/cm⁵と左心不全、PAHともに良好なコントロールとなった。特に、PAH治療薬とともに左心不全の治療を強化したことにより、DPGは2まで低下していた。

今だから知る

忘れてはいけない **ポイント**

- PH-LHDの治療の基本はももとの左心疾患に対する治療である。out-of-proportion PHの状態においては低下した左心機能に対して前負荷を減らすため、左室に対して保護的にPVRを上昇させているとも考えられている。PH-LHDにおいては左心不全に対する十分な治療を行えば、このような保護的なPVRの上昇も改善し、結果として著しいPHの改善が期待できることもある。

- 胸部CTおよび肺血流シンチにて肺血栓塞栓症を疑わせる所見を認めず。間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) も認めず。
- 抗セントロメア抗体陽性 (216倍) で、右前腕からの皮膚生検にて限局型全身性強皮症 (lcSSc) と確定診断。
→ 以上より、SScに伴う肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) と診断。特定疾患の申請を行った後にPAH治療薬を開始することとして退院。

問題点は何か?

- PAWPは正常であり、確かにPAHの診断基準は満たしているが、第2群 (PH-LHD) の要素は考えなくてよいか?

第2群のPHと診断するにはPAWP > 15mmHgであることが必要なので、確かに第1回入院時点で第2群のPAHと診断することはできない。しかしながら、左心不全の患者であっても代償期にはPAWPは正常にコントロールされていることも多いので、本症例がもともと心房細動を合併していたことを考えても、左心不全の要素は常に念頭に置いておくべきである。特に、SScの患者では心筋の線維化のために拡張障害を呈していることが多いことにも注意が必要である。本症例においてはこのような要因のほか、大動脈弁の硬化を認めたこともその後の経過に影響を与えたものと考えられる (図3)。また、本症例ではIPは認めなかったが、膠原病の患者ではIPの合併例も多いので、IPによるPH (pulmonary hypertension owing to interstitial lung disease: ILD-PH) やPH-LHD [pulmonary hypertension (PH) owing to left heart disease] も鑑別に挙げる必要があることに注意が必要である。

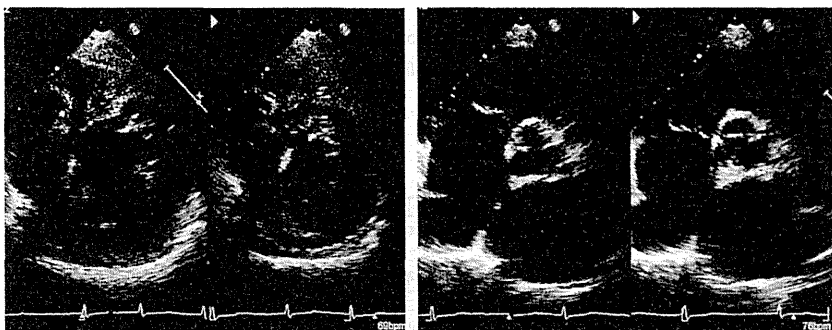


図3 第1回入院時心エコー所見
LAD 46mm, LVdD/Ds 46/32mm, EF 58%, 大動脈弁硬化 (peak PG 31mmHg) を認める

うたから進める

忘れてはいけないポイント

- 疾患の鑑別診断を行う際には、通常は1つの原因で症状や検査所見を説明できるかどうかを考えるのが基本であるが、膠原病によるPHの場合には、肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、PH-LHD、ILD-PHなど複数の原因のPHを合併していることも少なくない。このため、膠原病に合併するPHをみたときには、鑑別診断は極力網羅的に行うべきである。

Scene 3 第2回入院時

第1回入院より2カ月後、特定疾患の申請終了を待ってPAH治療薬導入目的で、当院第2回目の入院。右心カテーテルの結果mPAP 35mmHg, PAWP 12mmHgと第1回入院時より上昇を認めていた (表3)。予定通りボセンタン125mgを導入して退院。	表3 第2回入院時右心カテーテル所見
HR (回/分)	65
PAP (mmHg)	55/27/35
PAWP (mmHg)	12
CI (L/分/m ²)	2.06
PVR (dyne·sec/cm ⁵)	702
SvO ₂ (%)	69
BNP (pg/mL)	266
6分間歩行距離 (m)	353

問題点は何か?

- mPAPも上昇しているが、同時にPAWPも上昇している。この状態において単にPAHの進行と判断してよいか?

PH-LHDの原因は本来肺血管床にあるわけではないので、必ずしもPVRの上昇を伴っている必要はない。しかし、PH-LHDの症例にはPVRの上昇を伴っていることも少なくない。このような症例においては、mPAPとPAWPの圧較差 (TPG) が上昇している。TPGが12を超える場合はout-of-proportion PHと言われ、そこには肺動脈の攣縮やリモデリングといった要素が加わっているものと考えられている。さらに、近年では肺動脈拡張期圧 (dPAP) とPAWPの圧較差 (DPG) が特に重要と考えられており、DPGが7以上の症例において、肺動脈の傷害の要素がPHの病態に特に強く影響していると考えられている (図4)²⁾。

本症例においては第1回入院時にTPG 19、DPG 12であったものが、第2回入院時にはTPG 23、DPG 15とさらに上昇していたので、この段階で左心疾患に伴うout-of-proportion PHと判断することは困難であったと言わざるをえないし、治療として肺血管拡張薬の追加を選択したことは適切であったと考える。しかしながら、左心疾患がある患者に肺血管拡張薬を投与すると、

文献

- 1) 日本循環器学会：肺高血圧症治療ガイドライン(2012改訂版). 2012. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_h.pdf
- 2) Gerges C, et al: Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. Chest. 2013;143(3):758-66.

(波多野 将)