

図1 SScの臨床像

- a : lcSSc ; 皮膚硬化は手指にとどまる
- b : dcSSc ; 皮膚硬化が末端から出現したあと、体幹などにも拡大する。



図2 SScの特徴的皮膚症状①

- a : 指尖部の陥凹性瘢痕
- b : 指尖潰瘍・壊疽

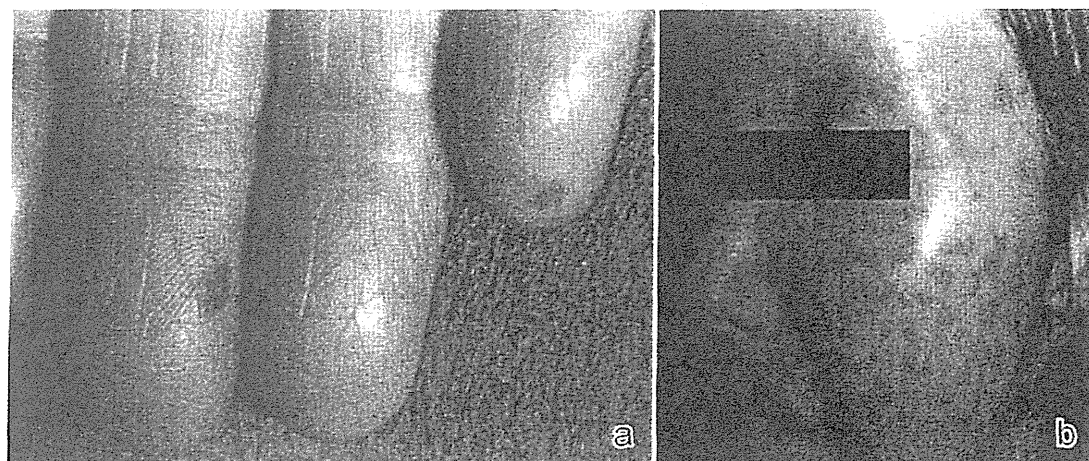


図3 SScの特徴的臨床症状②

- a : 境界が比較的明瞭で色調の濃い類円形の毛細血管拡張 (軽症例に多いタイプ)
- b : 境界不明瞭で色調が薄い斑状の毛細血管拡張 (重症例に多いタイプ)

則として禁忌である。

内臓病変でもっとも頻度が高いのは、逆流性食道炎である。また、日本人でもっとも予後を左右する内臓病変は、間質性肺炎である。大半の症例は軽度にとどまるが、進行する症例では呼吸不全に至る。放置すると呼吸不全に至る可能性のある症例では、早期にステロイド少量内服とシクロホスファミドのパルス点滴療法の併用を行う必要がある。肺動脈性肺高血圧症は頻度が少ないものの、SScでは健常人の1000倍以上のリスクがあるというデータもあり、発症すると予後不良である。このため、SScでは1年に1回、ドップラー心エコーでの肺動脈性肺高血圧症のスクリーニングが必要となる。腎クリーゼも本邦では頻度が低い、出現すると一刻を争う急性病変である。突然出現する高血圧、腎機能障害、血清中レニン活性の上昇、血小板減少などから早期に発見する必要がある。そして、アンジオテンシン変換酵素阻害薬による治療を迅速に開始すれば予後良好であるが、治療が遅れると腎不全に至る。他には、心筋の線維化などによる不整脈、偽イレウスや腸管気腫症などの腸管病変が予後を左右することもある。

自己抗体と症状との関連については、抗セントロメア抗体陽性例は通常皮膚硬化が末端に限局したlcSScで、内臓病変も軽症であるが、一部の症例で肺動脈性肺高血圧症がみられる。抗トポイソメラーゼI抗体陽性例の7割くらいは、dcSScに皮膚硬化が進行する。また、内臓病変も重症のことが多く、間質性肺炎で死亡する症例が少なくないために、本邦では本抗体陽性例がもっとも予後不良である。抗RNAポリメラーゼIII抗体の測定は2010年に保険収載された。本抗体陽性例は日本人ではSScの6%程度であるが、ほとんどの症例がdcSScに進行する。間質性肺炎が重症のことは少ないので予後は悪くないが、腎クリーゼの頻度が高いので注意すべきである。他には、SSc以外にSLE、皮膚筋炎/多発性筋炎、混合性結合組織病でも検出される抗U1 RNP抗体陽性例もSSc全体の5%以上にみられるが、これらの保険収載された抗体がいずれも陰性という症例が1~2割にみられることにも留意すべきである。

④ 皮膚筋炎

皮膚筋炎は、皮膚と筋肉の炎症病変を主体とする膠原病である。症例により、症状や重症度



図4 皮膚筋炎の臨床像
a: ヘリオトロープ疹 b: Gottron 丘疹

はさまざまだが、間質性肺炎や悪性腫瘍を合併する症例では予後不良の場合がある。

皮膚筋炎の皮膚症状は、ケブネル現象による炎症の結果として生じると考えられている。皮膚筋炎の特異的な皮疹として、両上眼瞼の紅斑であるヘリオトロープ疹がある(図4-a)。この形成には、紫外線やまばたきという上眼瞼の自動運動が関与していると考えられている。また、もうひとつの特徴的な皮膚症状である Gottron 徴候・丘疹は、手指などの関節背面にみられる紅斑や丘疹である(図4-b)。この形成についても、関節を動かすことに伴う内側からの皮膚を押し上げる物理的的刺激や、外からの外的刺激などの関与が指摘されている。また、手指の関節の指腹側に角化を伴う紅斑がみられる場合は、逆 Gottron 徴候とよばれる。

特異的ではないが、皮膚筋炎によくみられる皮膚症状として、顔面の脂漏性皮膚炎様の紅斑(図5-a)、SLEの頬部紅斑に似た両頬の紅斑(特に小児や若年発症者)、耳介や側頸部の紅斑(図5-b)、鞭打ち様紅斑(体幹などにみられる痒みの強い鞭で打ったような線状の紅斑)、浮腫性紅斑などがある。これらについても、外的な刺激や紫外線によるケブネル現象として生じていると考えられるものが多い。他には、潰瘍、脂

肪織炎、石灰化などがみられる症例もある。特異的といえる病理所見はないが、典型例では表皮基底層に液状変性、真皮上層の拡張した血管周囲に軽度の炎症性細胞浸潤がみられる。また、真皮の特に上層にムチンの沈着がみられることが多い。

筋症状については、筋肉の自発痛・把握痛の有無や筋力低下の有無を評価する。通常、左右対称性で近位筋が主体の症状を示す。嚥下障害をきたす重症例もある。血液検査でクレアチニンキナーゼ、アルドラーゼ、ミオグロビンなどの筋原性酵素の上昇がみられるかどうかを確認する。筋電図では筋原性パターンを示し、MRIでは脂肪抑制 T2 強調画像にて筋病変が高信号として描出される。筋生検は必要に応じて考慮する。なお、皮膚症状出現後も半年以上筋症状が認められない症例は、clinically amyopathic DM (以下 CADM) とよばれる。

皮膚筋炎の3~4割の症例に間質性肺炎がみられ、急性、亜急性、慢性などさまざまな経過をとる。発熱、乾性咳、息切れの有無などを問診し、胸部 X 線、CTなどで確認する。呼吸機能検査のほかに、KL-6やSP-Dなどの血清中の間質性肺炎マーカーも経過をみるうえで参考になる。



図5 皮膚筋炎でよくみられる皮膚症状
a : 脂漏性皮膚炎様の顔面の紅斑
b : 耳介から側頸部にかけての紅斑

成人皮膚筋炎の約3割程度に悪性腫瘍の合併がみられる。CTやガリウムシンチグラフィ、消化管内視鏡などの画像検索を行い、婦人科、泌尿器科、耳鼻科などでも検索してもらうのが望ましい。DM発症時に悪性腫瘍がみつからなくても、3年間は出現に注意したほうがよい。

皮膚筋炎や多発性筋炎では、自己抗体が検出されにくいことが診断を難しくしていた。しかし、近年のこの分野の研究により、約3/4の症例では何らかの筋炎関連自己抗体が検出されることがわかってきた。これまでは、抗アミノアシル tRNA 合成酵素（以下ARS）抗体の代表的な抗体である抗Jo-1抗体のみが保険収載されていた。しかし昨年末に、抗Jo-1抗体、抗PL-7抗体、抗PL-12抗体、抗EJ抗体、抗KS抗体という5種類の抗ARS抗体を一括して測定する“抗ARS抗体”という項目の測定が、皮膚筋炎と多発性筋炎において保険収載された。抗ARS抗体陽性例は、慢性ないし亜急性の間質性肺炎がほぼ必発であり、多くの症例で筋炎がみ

られ、皮膚筋炎の皮膚症状を呈する場合も少なくない。皮膚筋炎や多発性筋炎で通常みられない関節炎が本抗体陽性例では高率にみられるため、関節リウマチなどとの鑑別が問題になることがある。皮膚症状のなかでは、メカニックハンドという手指腹の角化を伴う紅斑が、本抗体にかなり特異的である（図6-a）。

また、現時点ではまだ保険収載されていないが、皮膚筋炎に特異的な抗体として、抗Mi-2抗体、抗TIF-1抗体、抗MDA-5抗体がある。抗Mi-2抗体は典型的な皮膚筋炎の皮膚症状や筋症状を呈し、間質性肺炎や内臓悪性腫瘍の合併はみられない。抗TIF-1抗体は、金沢大学皮膚科の加治、藤本ら⁴⁾と米国のグループがほぼ同じ時期に報告した抗体であり、高齢者では70~80%以上に悪性腫瘍の合併がみられる。ただし、小児や若年成人での発症例には悪性腫瘍の合併はみられない。本抗体陽性例では、浮腫性紅斑が顕著で皮膚症状が激しいのが特徴的である。抗MDA-5抗体陽性例では、筋炎がない

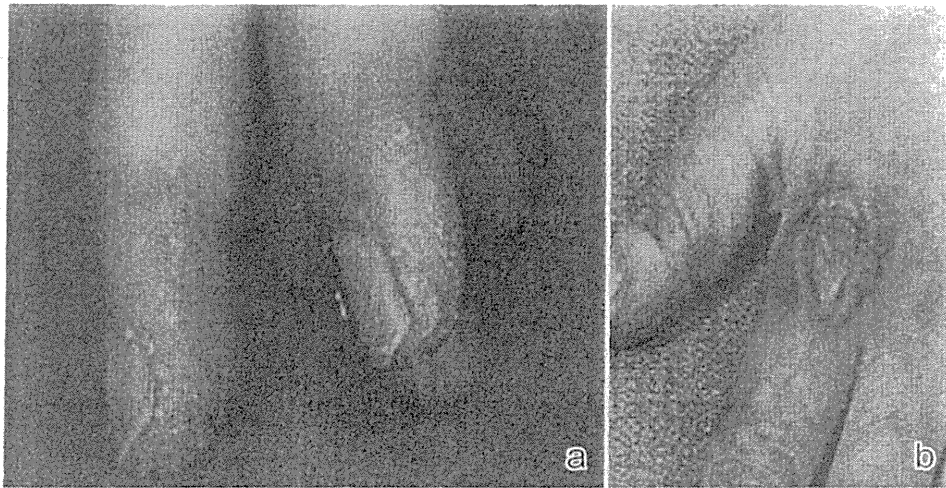


図6 皮膚筋炎における各抗体陽性例にみられる特徴的臨床症状
 a: 抗ARS抗体陽性例に特徴的なメカニックハンド
 b: 抗MDA-5抗体患者に生じた皮膚潰瘍

かほとんどみられないCADMの症例が多く、急速性進行性間質性肺炎を高率に生じるために予後不良である。この抗体を有する症例では、外的刺激の加わる部位に血管炎によると思われる潰瘍などを呈してくるのが特徴的である(図6-b)。

皮膚筋炎の治療としては、悪性腫瘍を伴う場合は原則としてその治療を優先する。皮膚筋炎自体の治療としては、筋炎と間質性肺炎のうちで、より重症な臓器病変に重点を置いた免疫抑制療法が必要になる。具体的には、ステロイドの高用量の内服、ステロイドパルスに加えて、タクロリムスなどの免疫抑制薬を併用することも少なくない。筋炎が難治の症例では、ガンマグロブリン大量静注療法が保険収載されている。また、急速進行性間質性肺炎については、早期にステロイドの大量投与(パルス療法を含む)、タクロリムスの内服、シクロホスファミドパルス療法など3剤程度を併用した強力な免疫抑制療法を行う必要がある。皮膚症状については、ステロイドの外用治療、痒みに対しての抗アレルギー薬内服などの対症療法となる。

④ SScと皮膚筋炎にみられる血管病変

Raynaud現象の患者さんが受診された場合、原発性Raynaud病で全身的には何ら心配がないのか、それともSScの初期症状で、その後にSScの症状が出てくるのかをどのように区別すればよいか。これには前述のごとく、SScに特異的な自己抗体が血清中にみられるかどうかを調べることがもっとも重要である。Raynaud現象がみられ、SScに特異的な自己抗体が検出される場合には、SScの初発症状と考えるべきである。しかし、SScのなかでもSScに特異的あるいは関連した自己抗体がみられない症例も1~2割存在し、それらの症例では爪かく部の所見が重要になる。一般に、SLEと皮膚筋炎で爪囲紅斑がみられることがある(図7-a~c)。一方、爪かく部の出血点は、SScと皮膚筋炎で確認されることが多い。皮膚筋炎ではRaynaud現象がまれであるため、Raynaud現象と爪かく部の出血点がみられる場合は、SScを疑うべきである。新しいSScの分類基準(表1, 1456頁)²⁾では、爪かく部の毛細血管異常という項目が存在するが、これは肉眼だけでなく、毛細血管顕微鏡かダーモスコープを用いて確認することと

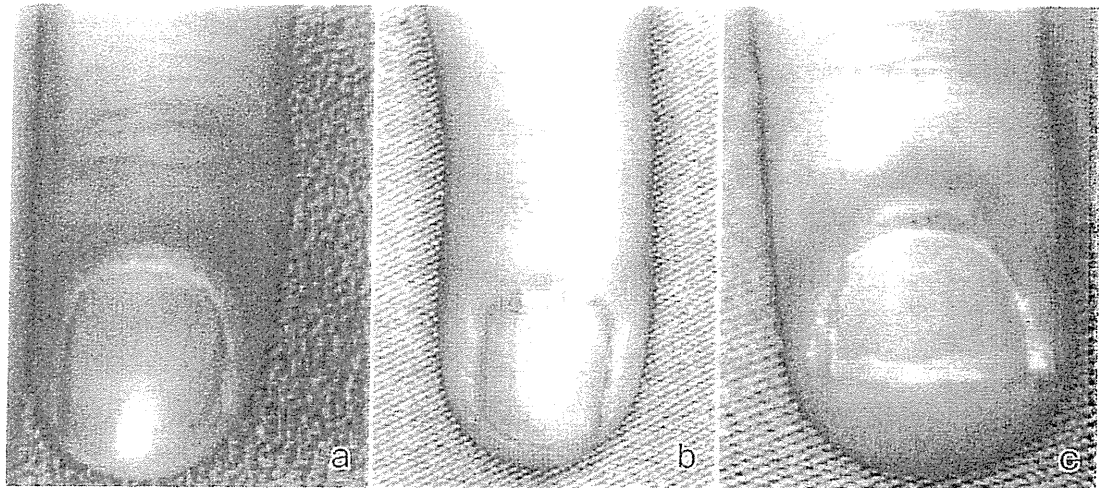


図7 爪囲紅斑と爪かく部出血点：Raynaud 現象と爪かく部出血点があればSScを疑う。
a：SLEと皮膚筋炎にみられる爪囲紅斑 b：SScと皮膚筋炎にみられる爪かく部出血点
c：皮膚筋炎にみられる爪囲紅斑と爪かく部出血点

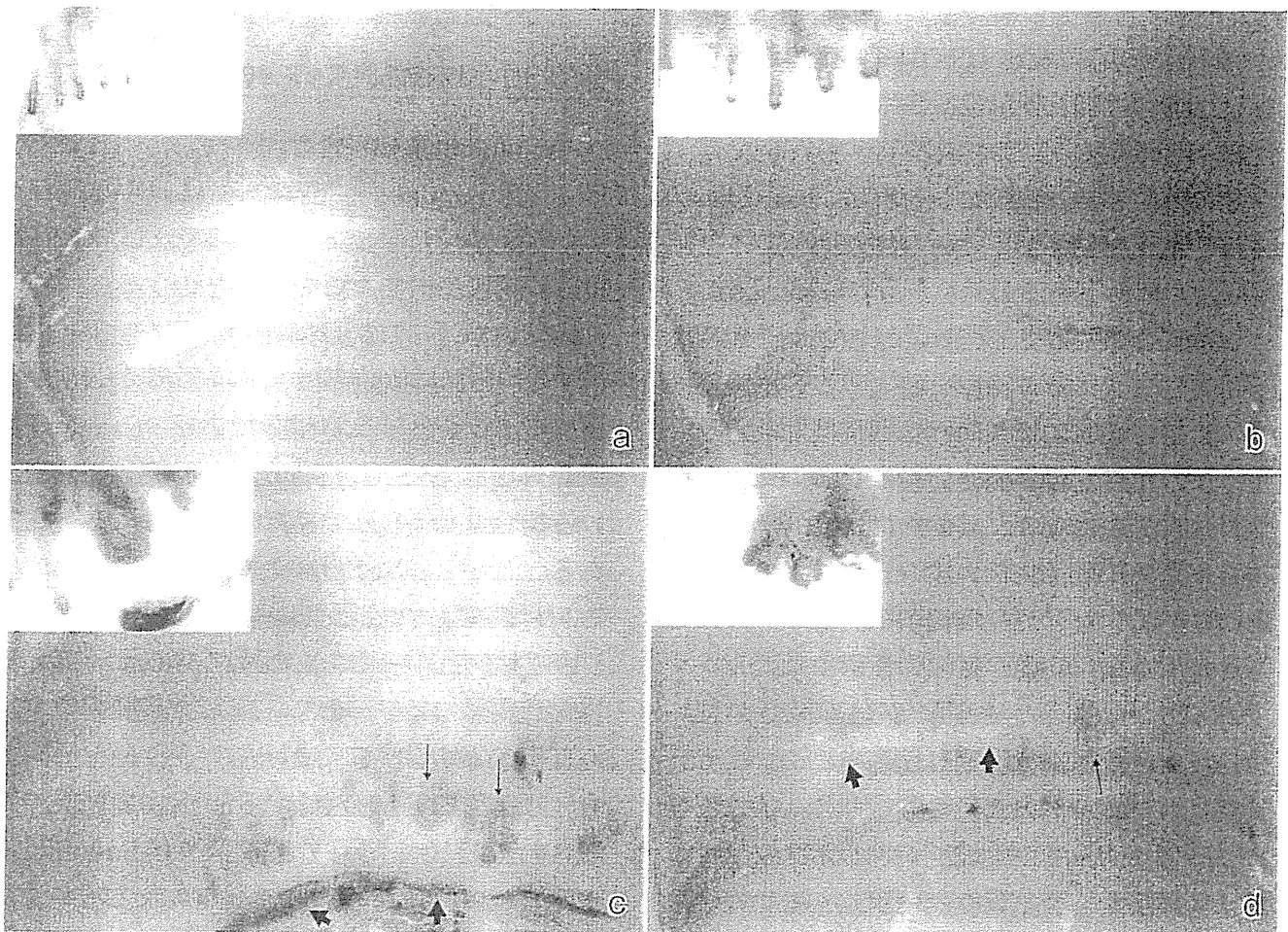


図8 爪かく部のダーモスコピー像と毛細血管顕微鏡像（各像の左上）

- a：健常人にみられる規則正しく配列した細長い毛細血管ループ
- b：Scleroderma pattern (early pattern)；軽度の毛細血管拡張と配列の乱れ
- c：Scleroderma pattern (active pattern)；出血点（太い矢印）と巨大な毛細血管ループ（細い矢印）が目立つ。毛細血管の減少や配列の乱れもある。
- d：Scleroderma pattern (late pattern)；無血管領域が目立ち（太い矢印）、残っている血管も分枝状（細い矢印）ないし蛇行状の病的な毛細血管

なっている。毛細血管顕微鏡では、毛細血管の配列の乱れ、減少、拡張（典型例では巨大毛細血管）、出血、分枝状ないし蛇行状の病的な毛細血管など、scleroderma pattern とよばれる SSc に特徴的な毛細血管所見が認められる。ただし、毛細血管顕微鏡での観察は、日常診療では容易ではないので、ダーモスコピーの使用が有用である（図 8-a~d）⁵⁾。なお、皮膚筋炎でも、SSc と区別できない毛細血管の異常が確認され、この場合は scleroderma-like pattern とよばれる。ただし、病態としては両疾患の間で異なり、SSc の場合は Raynaud 現象という虚血再還流障害で血管が壊れ、皮膚筋炎の場合は血管の炎症で障害されるものと考えられる。SLE では、典型的な scleroderma pattern は通常みられない。

⑤ おわりに

SSc、皮膚筋炎をはじめとする膠原病におい

て、自己抗体はその症状やサブセットと非常に強く相関しており、診断においてもっとも有用なツールであることは間違いない。しかしながら、皮膚症状で気付く症例が多いこと、自己抗体が陰性の症例や、まだ保険収載されていない自己抗体もあることから、皮膚の所見も自己抗体と同様に診断に有用である。なかでも血管病変と関連した皮膚症状は、早期から認められる傾向がある。われわれ皮膚科医には、使いなれているダーモスコピーを利用して、膠原病のより正確な診断が必要とされる。

文 献

- 1) Arbuckle MR et al : N Engl J Med, 349 : 1526-1533, 2003
- 2) van den Hoogen F et al : Arthritis Rheum, 65 : 2737-2747, 2013
- 3) Clements PJ et al : J Rheumatol, 20 : 1892-1896, 1993
- 4) Kaji K et al : Rheumatology (Oxford), 46 : 25-28, 2007
- 5) Hasegawa M : J Dermatol, 38 : 66-70, 2011

特集

全身性結合組織病の病態および合併症の予防薬・治療薬の使い方

レイノー現象, 皮膚潰瘍*

小村一浩**
佐久間純**
長谷川稔***

Key Words : Raynaud phenomenon, systemic sclerosis, capillary microscopy, bosentan, fibroblast growth factor

はじめに

レイノー現象はRaynaudにより1862年に報告された。寒冷刺激(ときには温熱刺激)や精神的緊張, 振動などによって, 手足の末梢の小動脈が発作的に収縮し血流が停滞し, 手や足の指の皮膚の色が蒼白, 暗紫になる現象である(図1)。冷感, 痺れ感, 痛みを伴う。色調の変化は指趾上で明確な境界を示す。3相性(虚血; 蒼白→チアノーゼ; 紫→血流の増加による紅斑; 赤), 2相性(白→紫), 1相性(蒼白またはチアノーゼのみ)の場合がある。変化は左右対称性である。レイノー現象は中手指節関節より近位

では通常起こらず, 最も一般的には中央の3本の指に出現し, 稀に拇指に出現する。血管攣縮は数分から数時間続くが, 組織破壊や皮膚潰瘍(図2)をもたらすほど重度なことは強皮症患者を除いては稀である。

診察中に実際にこの現象をみることはほとんどないが, 問診によりその存在を判断する必要がある。また, 基礎疾患として以下があげられ(二次性レイノー現象), 原発性レイノー現象とは異なり, 全身治療を優先して行う必要がある(表1)。

原発性レイノー現象のほうが二次性のもより一般的であり(約80%), これは他の疾患の症状や徴候なく起こる。原発性レイノー現象と診断された人の約15~20%は, 経過中, 膠原病などの全身症状が出現するため注意が必要である。

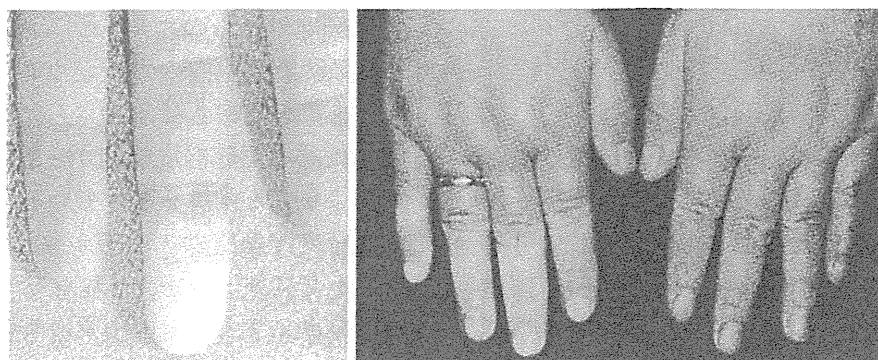


図1 レイノー現象

* Raynaud phenomenon causes skin ulceration in patients with systemic sclerosis.

** Kazuhiro KOMURA, M.D., Ph.D. & Jun SAKUMA, M.D.: 市立敦賀病院皮膚科〔☎914-8502 福井県敦賀市三島町1-6-60〕; Department of Dermatology, Municipal Tsuruga Hospital, Tsuruga, Fukui 914-8502, JAPAN

*** Minoru HASEGAWA, M.D., Ph.D.: 福井大学医学部皮膚科

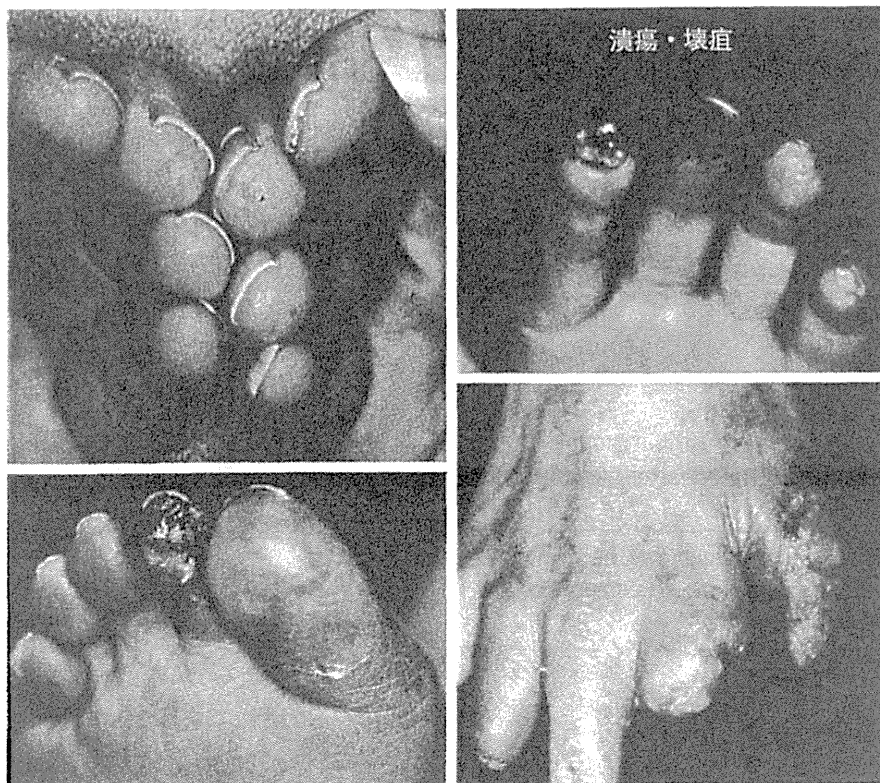


図2 皮膚潰瘍(強皮症患者)

表1 レイノー現象の基礎疾患

<ul style="list-style-type: none"> ・膠原病：強皮症，全身性エリテマトーデス，混合性結合組織病など ・閉塞性動脈疾患：動脈硬化症，動脈塞栓症，バージャー病など ・神経疾患：手根管症候群，末梢神経炎など ・血液疾患：クリオグロブリン血症，多血症，マクログロブリン血症 ・薬物によるもの：ベータ遮断薬，エルゴタミン製剤，ニコチンなど ・重金属中毒：砒素，鉛など <p>原発性レイノー現象としては</p> <ul style="list-style-type: none"> ・振動障害(振動病)：ピアニスト，タイピスト，振動工具(チェンソー)を使用する作業従事者など

病態生理

1. 血管攣縮(図3)

末梢小動脈や細動脈が発作性に攣縮し、レイノー現象が生じる。攣縮はこれらの動脈を取り巻く血管平滑筋の過緊張と弛緩遅延により誘発されていると推定される。血管平滑筋細胞は血管を取り囲むように配列し、特に動脈系で密に存在し、中膜を形成している。血管平滑筋細胞はホルモンあるいは血管運動神経の支配を受け、常にある程度の緊張を保っている。交感神経は血管平滑筋細胞のα受容体を介して、細胞内カルシウム貯蔵部位からのカルシウムの放

出や細胞外からのカルシウム流入をひき起こして、平滑筋細胞内のカルシウム濃度を上昇させて、血管を収縮させる。さらに血管平滑筋の収縮・弛緩は血管内皮細胞から放出される化学物質によっても制御を受けている^{1)~3)}。

血管内皮細胞はアセチルコリン、ブラジキニン、サブスタンスP、トロンビン、ずり応力などの刺激により、内皮由来血管弛緩因子を放出する。内皮細胞細胞が刺激されると、内皮細胞でもカルシウムの反応が起こり、これに際してNOが産生される。

①内皮由来血管収縮因子(endothelium-derived contracting factor ; EDCF)：エンドセリン、

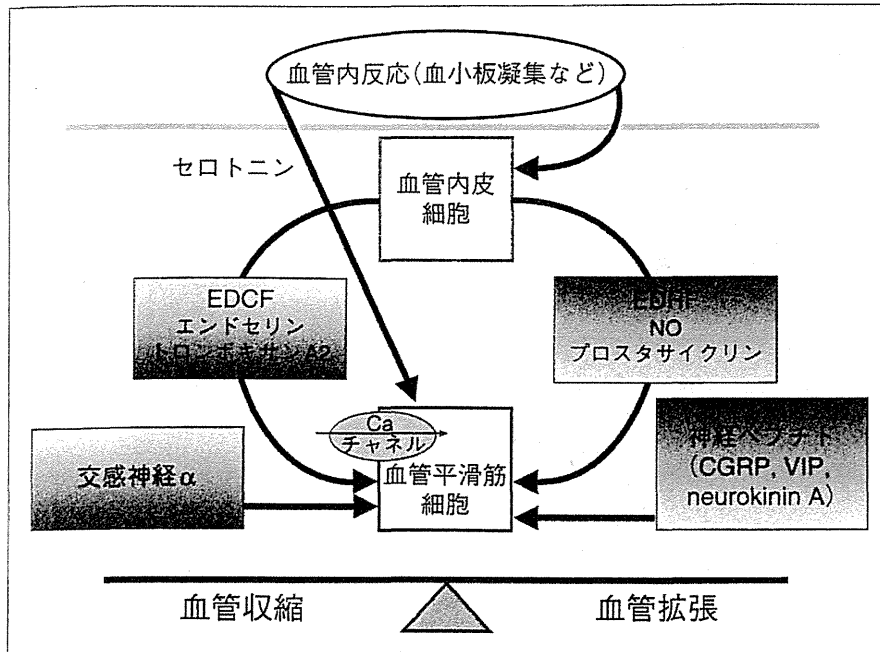


図3 レイノー現象の病態生理

レイノー現象は、種々の情報伝達分子の相互作用の和が突発的に血管収縮の方へ傾いたとき出現すると考えられる。

トロンボキサンA2, レニン, アンジオテンシン

②内皮由来血管弛緩因子(endothelium-derived relaxing factor ; EDRF) : NO, プロスタサイクリン, 内皮由来過分極因子, ATP

以上, 血管内皮を含めた, 血管平滑筋細胞への情報伝達が血管収縮に傾いている状態で, 血管収縮刺激に曝露され, レイノー現象が出現すると予想される。ただし, 末梢血管では中枢血管と異なり, アンジオテンシン系の作用は少ないと考えられている。

2. 血管内狭小化

強皮症患者などでは, 血管攣縮のない状態でも末梢細血管の狭小化や線維化, 血管構造の破壊が潜在しているため, レイノー現象がより頻繁に, 長期間継続するようになる。さらに病気が進行すると指先部に癒痕や潰瘍を形成するようになり, 強い疼痛が発生する。この疼痛は神経原性の交感神経の亢進, 血管攣縮をひき起こし悪循環をもたらすため, 強皮症患者で疼痛の強い指先潰瘍が出現した場合には治癒するのは困難である。

診 断

診断および原発性か二次性かの区別は臨床的に行われる。基礎疾患の検索は爪郭の毛細管顕微鏡検査(図4)と血液検査が有用である。爪郭は毛細血管が皮膚とほぼ平行に走行しているため, 血管障害の観察に適している。原発性レイノー現象では健常人にみられるような正常な毛細血管の所見を示すことが多い。毛細血管の配列や形態の異常はほとんどみられず, 個々の毛細血管のループはヘアピンまたはU字型の形態を呈し, 全体として櫛のような形態を呈する。一方, 強皮症患者ではscleroderma patternが80%と高率にみられる(図5)。Scleroderma patternとは①拡張毛細血管または巨大毛細血管, ②微小出血, ③毛細血管の構築の乱れ, ④中等度から高度の毛細血管減少, ⑤分枝状ないし蛇行状毛細血管の5項目のうち2項目を満たすものである。また, これらの項目の程度に応じて, 血管障害を早期, 活動期, 晩期にパターン分類することができる。重症例では発症数年以内に晩期パターンに進行するが, 軽症例では長期にわたり, 早期または活動期パターンにとどまる。Scleroderma-like patternは皮膚筋炎や