

D. 考 案

限局性強皮症にみられる皮疹の形態には、斑状皮疹（斑状強皮症、*plaque morphea*）と線状皮疹（線状強皮症、*linear morphea*）がある。

斑状皮疹は、体幹、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あるいは色素脱失を来す場合もある。本病型は、線状皮疹ほどではないが治療に難渋することもあり、新生・拡大がみられる早期に治療介入することが必要であると考えられる。

線状皮疹は、四肢および頭部・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。線状強皮症は特に小児に好発し、筋などの深部にまで病変が及ぶことが多く、

四肢に生じた場合に関節拘縮などの機能障害や患肢の成長障害をきたすことがしばしばある。さらに、斑状皮疹にくらべて治療が困難であることが多く、その重症性を明確に意識すべきと考えられる。

限局性強皮症は、通常臓器病変をともしないが、下床の組織に異常をともしう場合があり、頭部に生じた場合に脳波異常やてんかん発作などの中枢神経障害や脳血管障害を生じる例もある。血管障害には、病変の下床の血管の異常や自己免疫的機序による凝固異常なども関連している可能性がある。これらの病変は、本症が皮膚だけにとどまるとは限らないことを示しており、このような重症度分類を活用して、その重症度を明確に認識した診療を心がけるべきであると考えられる。

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

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 准教授
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分子病態学 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傷害・破壊を特徴とする疾患である。典型例では組織傷害・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、23項目の CQ、推奨文、推奨度、解説を作成した。本報告書ではその作成過程および内容について解説する。

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傷害・破壊を特徴とする疾患である。¹ 典型例では組織傷害・破壊に引き

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、推奨度、解説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23項目のCQ案を作成した。

次に、2015年4月までに各CQに対する推奨文、推奨度、解説の草案を作成し、それを土台として班員で議論を重ねた上で2015年12月までに最終案を作成することを目標に掲げた。各CQに関連した英文論文の検索を行い、最終的に163報の論文を選択し、その内容を検証した上で草案を作成し、さらに7名の班員により議論を重ね、最終案の作成を行った。

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23項目のCQ案を作成した。疾患の認知度の低さを鑑み、CQ1-11は疾患の分類、診断、疫学に関するもの、CQ11-23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。

文献検索により選択した163報の論文を参考に、各CQに対する推奨文、推奨度、解説、および文献のエビデンスレベルをまとめ、議論を重ねた上で、最終的に資料1のようにまとめた。

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・病態に対しても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した。

本ガイドラインの発表により、限局性強皮症の認知度が上がり、適切な診断・治療が行われることが期待される。

E. 結 論

限局性強皮症診療ガイドラインの作成を行った。本ガイドラインの発表により、限局性強皮症の認知度が上がり、適切な診断・治療が行われることが期待される。

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？

班員 4

[CQ1] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服は有効か？

[CQ2] 皮膚硬化に対して MTX は有効か？

[CQ3] 皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？

[CQ4] 皮膚硬化に対してステロイド外用薬は有効か？

[CQ5] 皮膚硬化に対してタクロリムス外用薬は有効か？

[CQ6] 皮膚硬化に対してイミキモド外用薬は有効か？

[CQ7] 骨格筋の攣縮に対して〇〇は有効か？

〇〇：芍薬甘草湯、メチコバール、タウリン、塩酸キニーネ、ダントリウム、五苓散、エルカルチン、フランドルテープ、神経ブロックなど

[CQ8] 小児の四肢に生じた限局性強皮症では成長障害を伴うか？

[CQ9] 小児の四肢に生じた限局性強皮症による成長障害に対して免疫抑制用法は有効か？

[CQ10] Parry-Romberg syndrome による顔面の脂肪萎縮、骨変形に免疫抑制療法は有効か？

[CQ11] 限局性強皮症(特に Parry-Romberg syndrome と剣傷状強皮症)に対して、整容面を改善させるための外科的治療は有効か？

[CQ12] 剣傷状強皮症患者に対して脳病変の精査を行うべきか？

[CQ13] 剣傷状強皮症に伴う中枢神経症状に対して免疫抑制療法は有効か？

[CQ14] 限局性強皮症患者に対して抗リン脂質抗体および血栓について精査を行うべきか？

[CQ15] 限局性強皮症患者に対してステロイド全身療法を行う際に、抗血栓療法を行う必要があるか？

[CQ16] 限局性強皮症に伴う脱毛に対して有効な治療はあるか？

[CQ17] 皮膚硬化による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して外科的治療は有効か？

[CQ18] 皮膚硬化による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対してリハビリテーションは有効か？

[CQ19] 限局性強皮症において自己抗体は疾患活動性を反映するか？

班員 5

[CQ1] 副腎皮質ステロイドの外用は有用か？

[CQ2] 副腎皮質ステロイドの内服は有用か？

[CQ3] メソトレキセートの内服は有用か？

[CQ4] シクロスポリン A の内服は有用か？

[CQ5] 紫外線療法は有用か？

班員 6

- [CQ1] 限局性強皮症の診断に有用な臨床検査は何か？
- [CQ2] 限局性強皮症でどのような合併症を検索すべきか？
- [CQ3] 限局性強皮症の深達度の評価はどのようにすべきか？
- [CQ4] 限局性強皮症は、どのように分類できるか？
- [CQ5] 限局性強皮症のうちどのような症例に、副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬の全身投与を行うべきか？
- [CQ6] 限局性強皮症に副腎皮質ステロイド内服は有用か？
- [CQ7] 限局性強皮症にシクロスポリン内服は有用か？
- [CQ8] 限局性強皮症にメトトレキサート内服は有用か？
- [CQ9] 限局性強皮症にシクロホスファミドは有用か？
- [CQ10] 限局性強皮症にトラニラスト内服は有用か？
- [CQ11] 限局性強皮症に紫外線療法は有用か？
- [CQ12] 限局性強皮症に外科的治療法は有用か？
- [CQ13] 限局性強皮症の病勢のマーカーとして有用なものはあるか？
- [CQ14] 限局性強皮症は、全身性強皮症に移行するのか？

班員 7

- [CQ1] ステロイド外用薬は有用か
- [CQ2] ステロイド内服薬は有用か
- [CQ3] 免疫抑制薬内服は有用か
- [CQ4] 免疫抑制薬（タクロリムス軟膏）外用は有用か
- [CQ5] 光線療法は有用か
- [CQ6] 手術療法は有用か
- [CQ7] イミキモド外用は有用か

表 2 全体会議で議論の基盤とした CQ のまとめ

診断・検査について

- [CQ1] 限局性強皮症はどのように分類できるか？
- [CQ2] 限局性強皮症と全身性強皮症の鑑別に役立つ臨床所見は何か？
- [CQ3] 限局性強皮症と全身性強皮症は合併するか？
- [CQ4] 限局性強皮症の診断に皮膚生検は有用か？
- [CQ5] 限局性強皮症の診断や病勢評価に有用な血清学的所見はあるか？
- [CQ6] 限局性強皮症の皮膚病変の深達度の評価はどのようにすべきか？
- [CQ7] 限局性強皮症ではどのような合併症を検索すべきか？

治療について

- [CQ8] 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？
- [CQ9] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服は有効か？
- [CQ10] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して免疫抑制薬は有効か？
- [CQ11] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？
- [CQ12] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してステロイド外用薬は有効か？
- [CQ13] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してタクロリムス外用薬は有効か？
- [CQ14] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してイミキモド外用薬は有効か？
- [CQ15] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してトラニラスト内服は有効か？
- [CQ16] 限局性強皮症に伴う骨格筋の攣縮に対して有効な治療はあるか？
- [CQ17] 限局性強皮症に伴う脱毛に対して有効な治療はあるか？
- [CQ18] 限局性強皮症による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有効な治療はあるか？
- [CQ19] 顔面・頭部の限局性強皮症（Parry-Romberg syndrome・剣傷状強皮症）に対して美容外科的手術は有効か？
- [CQ20] 限局性強皮症に伴う脳病変に対して有効な治療はあるか？

表 3 限局性強皮症診療ガイドライン CQ 案

- [CQ1] 本症はどのように分類できるか？
- [CQ2] 皮膚生検は診断のために有用か？
- [CQ3] 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？
- [CQ4] 本症の病変の広がりの評価に有用な画像検査は何か？
- [CQ5] 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？
- [CQ6] 本症の注意すべき合併症は何か？
- [CQ7] 本症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？
- [CQ8] 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？
- [CQ9] 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？
- [CQ10] 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か？
- [CQ11] 本症と深在性エリテマトーデスの鑑別に役立つ所見は何か？
- [CQ12] どのような皮膚病変を治療対象とするべきか？
- [CQ13] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？
- [CQ14] 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？
- [CQ15] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？
- [CQ16] 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？
- [CQ17] 皮膚病変に対して光線療法は有用か？
- [CQ18] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・紫外線照射以外で有用な治療はあるか？
- [CQ19] 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？
- [CQ20] 脱毛を伴う活動性のある病変に対して有用な治療はあるか？
- [CQ21] 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有用な治療はあるか？
- [CQ22] 顔面・頭部の皮膚病変に対して外科的治療は整容面の改善に有用か？
- [CQ23] 脳病変に対して有用な治療はあるか？

[CQ1] 本症はどのように分類できるか？

推奨文：限局性強皮症は、臨床的特徴と組織学的特徴に基づき、欧州小児リウマチ学会が提案した Padua Consensus classification の 5 病型、つまり circumscribed morphea、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea、mixed morphea に分類することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は臨床的特徴と組織学的特徴によりいくつかの病型に分類できる。現在までいくつかの病型分類が提唱されているが¹⁻⁴、その草分的な分類は 1961 年に Tuffanelli と Winkelmann により提唱された分類である（表 1）¹。同分類では、本症は皮疹の形態と分布に基づき morphea、linear scleroderma、generalized morphea の 3 つの病型に分類されている。各々の病型の特徴は以下の通りである。

Morphea（斑状強皮症）

通常 1～数個までの類円形から楕円形の境界明瞭な局面が軀幹ないし四肢に散在性に生じる。個々の皮疹は紅斑局面から硬化局面まで様々な様態を呈するが、特にその初期の皮疹は特徴的であり、中央が象牙様光沢を有し、辺縁にはライラック輪と呼ばれる炎症を反映した発赤を伴う。大人で最も多い病型であり⁵⁻⁷、線維化・炎症は主に真皮網状層を侵す。

Linear scleroderma（線状強皮症）

小児および若年者に高頻度で生じる病型で、小児に生じる限局性強皮症の 40 - 70%を占める^{4,7,8}。一般に、四肢、顔面、頭部に境界が比較的不明瞭で陥凹した片側性の線状ないし帯状の色素の変化を伴う硬化局面として分布する。通常ブラシュコ線に沿った分布を示すため、体細胞モザイクが本症の一因ではないかと考えられている⁹。病変はしばしば深部に及び、脂肪組織・筋・腱・骨の萎縮を引き起こす。四肢では、変形・関節拘縮を誘導し、小児では患肢の成長を妨げる。頭部では、軽度の陥凹と脱毛を伴う線状の萎縮性局面として出現し、皮膚は表面平滑で光沢を有し、象牙色（色素沈着を来す例もある）となる。頭頂部から前額部にかけて好発し、剣創状強皮症（morphea en coup de sabre）という病名が付けられている。病変はときに頬、鼻、あるいは上口唇を侵し、深部までおよぶ病変の場合は変形、顔面の左右非対称、歯列の変形なども来す。病変が顔面片側全体に及ぶ場合、Parry-Romberg 症候群（progressive facial hemistrophy, 進行性片側性顔面萎縮症）と呼ばれる（CQ10 参照）。

Generalized morphea（汎発型限局性強皮症）

限局性強皮症の重症型であり、皮疹が斑状型か線状型にかかわらず、体幹・四肢に広

範囲に多発したものである（分類基準については後述）。

Tuffanelli と Winkelmann の分類は非常に簡便で理解しやすいが、個々の病型間の境界は必ずしも明確ではない。特に *generalized morphea* については諸家が様々な分類基準を提唱している。本問題点については、1994 年に Sato ら¹⁰ が血清学的な観点からも妥当と考えられる分類基準を提案している（表 2）。Sato らは *generalized morphea* の分類基準を「皮疹が斑状型か線状型かにかかわらず、直径 3cm 以上の皮疹が 4 個以上あり、それが体の 2 つ以上の領域にみられるもの」と定めている。限局性強皮症に出現する自己抗体の主要な標的蛋白はヒストンであるが、抗ヒストン抗体は皮疹の総数および皮疹の分布の広さと最も強く相関し、皮疹のタイプとは相関しない^{10, 11}。上記の分類基準を用いると、*generalized morphea* 患者では *morphea* 患者および *linear scleroderma* 患者と比較して、抗ヒストン抗体が有意に高頻度に検出される¹⁰。つまり、同分類基準は免疫学的異常を高頻度に伴う重症型の *generalized morphea* 患者を適切に抽出できており（感度 87%、特異度 74%）、病態的な観点からも妥当な分類基準と考えられる。

一方、1995 年に Peterson ら²は、Tuffanelli と Winkelmann の分類をより細分化した分類を発表した（表 3）。本分類では、主要な病型として *plaque morphea*、*generalized morphea*、*bullous morphea*、*linear morphea*、*deep morphea* の 5 つが挙げられており、それぞれの病型にいくつかの亜型が付記されている。本分類は稀なものも含めて限局性強皮症の病型を漏れなく記載している点が特徴であるが、本症のスペクトラムとしてコンセンサスが得られていない疾患（*atrophoderma of Pasini and Pierini*、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎）が含まれていることや、1 つ以上の病型の特徴を満たす症例をどの病型に分類するかが提唱されていないことなどが問題点であった。そのため、その後に発表された論文では、同分類は一部改変して使用されることが多かった¹²⁻¹⁸。そのような中、2004 年に欧州小児リウマチ学会から新分類が発表された（Padua Consensus classification）³。この新分類では、*atrophoderma of Pasini and Pierini*、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎の 3 疾患は除外され、さらに亜型分類に微修正が加えられ、一方で *mixed morphea*（2 つ以上の病型の共存）の概念が加えられ、*circumscribed morphea*、*linear scleroderma*、*generalized morphea*、*pansclerotic morphea*、*mixed morphea* の 5 病型に分類することが提唱された（表 4）。2006 年、同学会は小児限局性強皮症 750 例での検討により、15%の患者に *mixed morphea* の概念が当てはまることを報告している⁴。現在、欧米から発表される多くの論文ではこの分類がそのまま用いられるか、あるいは個々の著者により一部改変して用いられているのが現状である。

Tuffanelli と Winkelmann の分類には記載されていないが、Peterson らの分類および Padua Consensus classification に記載されている病型・亜型の特徴は以下の通りである。

Plaque morphea/Circumscribe morphea

「Peterson らの分類」の plaque morphea と「Padua Consensus classification」の circumscribed morphea は、「Tuffanelli と Winkelmann の分類」の morphea と同義である。

Guttate morphea

比較的小さな円形から類円形の小局面が多発するもので、「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型に分類されている。

Atrophoderma of Pasini and Pierini

病変が発症当初から軽度陥凹した灰茶色のものに使用される病名である。この病変は、体幹と四肢近位に生じやすい^{13, 17}。一般に、局面型皮疹の不全型あるいは superficial variant と考えられており^{13, 19, 20}、「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型に位置づけられている。「Padua Consensus classification」では記載されていないが、circumscribed morphea の superficial variant に包含されると考えられる。morphea と atrophoderma of Pasini and Pierini の関連を支持するデータとして、circumscribed morphea の 20% に atrophoderma of Pasini and Pierini が合併すること¹⁹、circumscribed morphea のうち網状層の浅層までに線維化が局限している例では臨床的に色素沈着が主体でほとんど浸潤を触れないこと、などが挙げられている²¹。

Keloid morphea (nodular morphea)

ケロイドや肥厚性瘢痕に類似した隆起性の病変を形成するもので、「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型に分類されている。

Lichen sclerosus et atrophicus

独立した疾患と考えられているが、病理組織像が限局性強皮症に似ていることに加え、限局性強皮症と本症の合併例の報告があることから、両疾患の異同が議論されている²²⁻²⁵。

「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型と位置付けられている。免疫組織学的所見や電子顕微鏡的所見により両疾患を鑑別しようとする試みがあるが^{24, 26, 27}、現時点では両疾患の異同について結論は得られていない。

Bullous morphea

稀に circumscribed morphea に水疱やびらんを伴う場合があり、bullous morphea と呼ばれ、

病理組織像は硬化性萎縮性苔癬に似る²⁸。

Linear morphea/Morphea en coup de sabre/Progressive facial hemistrophy

「Peterson らの分類」の linear morphea は、「Tuffanelli と Winkelmann の分類」および「Padua Consensus classification」の linear scleroderma と同義である。「Peterson らの分類」では morphea en coup de sabre と progressive facial hemiatrophy が linear morphea の亜型として記載されているが、「Padua Consensus classification」ではこれらの病名の記載はなく、linear scleroderma は Trunk/limbs と Head の 2 つの亜型に分類されている。

Deep morphea/Morphea profunda/Subcutaneous morphea

一般に、circumscribed morphea では線維化は真皮に局限するが、linear scleroderma では病変は真皮のみでなく、皮膚の下床の組織まで及びうる。一方、「Peterson らの分類」の deep morphea は、病変は皮膚の下床の組織を侵すが、linear scleroderma と比較すると、病変の広がりにより広く、線状には分布しない。このような特徴に基づき、「Peterson らの分類」の deep morphea は「Padua Consensus classification」では circumscribed morphea の deep variant に分類されている。なお、「Peterson らの分類」では、deep morphea を病変が皮下組織に局限する subcutaneous morphea と皮膚と皮下組織の両方に及ぶ morphea profunda の 2 つの亜型に分類しており、さらに皮下組織に病変が及んでいるとする観点から、eosinophilic fasciitis と pansclerotic morphea of childhood も deep morphea の亜型に分類している。

Eosinophilic fasciitis

独立した疾患と考えられているが、「Peterson らの分類」では deep morphea の variant に分類されている。Eosinophilic fasciitis と限局性強皮症はしばしば合併するため、両疾患の異同が議論されている。

Pansclerotic morphea/Pansclerotic morphea of childhood

Generalized morphea のうち、高度にかつ進行性に病変が深部に及び、筋、腱、骨を侵すものに対して用いられる病名である²⁹。主に子供に発症するため、「Peterson らの分類」では pansclerotic morphea of childhood という病名が用いられているが、のちに成人発症例が報告され、「Padua Consensus classification」では pansclerotic morphea という病名で記載されている³⁰。皮膚硬化は典型例では四肢の伸側と体幹に出現し、進行性に頭頸部も含めた全身の皮膚を侵し、関節の拘縮、変形、潰瘍、石灰化を来す²⁹⁻³¹。有棘細胞癌が皮膚病変上に生じた報告がある^{32, 33}。

以上のように、Tuffanelli と Winkelmann の分類は標準的な皮疹の形態と分布に基づく一元的な評価基準で作成された分類であるのに対して、Peterson らの分類および Padua Consensus classification は皮疹の形態と分布のみでなく組織学的特徴にも注目しており、2 つの評価基準に基づく二元的な分類となっている。Tuffanelli と Winkelmann の分類は、一元的な分類であるが故に簡便で理解しやすいが、臨床的に最も重要な深部に病変が及ぶ重症例を一病型として区別していないという欠点がある。Padua Consensus classification は二元的な分類であるが故に個々の病型の境界が若干不明瞭となっているが、組織学的な基準を加えることで circumscribed morphea/deep variant や pansclerotic morphea といった臨床的に重要な病型を明確に区別している点で実臨床において有用であると考えられる。現在、限局性強皮症の病型分類として Padua Consensus classification が世界標準として用いられている点も考慮すると、本症は circumscribed morphea、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea、mixed morphea の 5 病型に分類することが推奨される。

表 1. Tuffanelli と Winkelmann の分類

(i) Morphea is usually characterized by circumscribed, sclerotic plaques with an ivory-coloured centre and surrounding violaceous halo. Punctate morphea is considered to be a variant of morphea, in which there appear small plaque complexes.

(ii) Linear scleroderma appears in a linear, bandlike distribution, and scleroderma en bandes is a synonym of linear scleroderma. Frontal or frontoparietal linear scleroderma (en coup de sabre) is characterized by atrophy and a furrow or depression that extends below the level of the surrounding skin.

(iii) Generalized morphea, the most severe form of localized scleroderma, is characterized by widespread skin involvement with multiple indurated plaques, hyperpigmentation and frequent muscle atrophy.

表 2. Sato らの generalized morphea の分類基準

以下の 2 項目の両方を満たした場合、generalized morphea と分類する。

1. 直径 3cm 以上の皮疹が 4 つ以上ある（皮疹のタイプは斑状型でも線状型のどちらでもよい）
2. 体を 7 つの領域（頭頸部、右上肢、左上肢、右下肢、左下肢、体幹前面、体幹後面）に分類したとき、皮疹が 2 つ以上の領域に分布している

以上の 2 つの項目を同時に満たさない場合は、皮疹の形態学的特徴に基づき morphea あるいは linear scleroderma に分類する。

表 3. Peterson らの分類

Plaque morphea

Plaque morphea

Guttate morphea

Atrophoderma of Pasini and Pierini

Keloid morphea (nodular morphea)

(Lichen sclerosus et atrophicus)

Generalized morphea

Bullous morphea

Linear morphea

Linear morphea (linear scleroderma)

Morphea en coup de sabre

Progressive facial hemiatrophy

Deep morphea

Morphea profunda

Subcutaneous morphea

Eosinophilic fasciitis

Pansclerotic morphea of childhood

表 4. Padua Consensus classification

Circumscribed morphea

a) Superficial

b) Deep

Linear scleroderma

a) Trunk/limbs

b) Head

Generalized morphea

Pansclerotic morphea

Mixed morphea

[CQ2] 皮膚生検は診断のために有用か？

推奨文：限局性強皮症の診断のため、皮膚生検を行うことを推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症の主要な病態は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化であり、その過程には自己免疫が関与していると考えられている。その病態を反映して、組織学的には炎症と線維化が主な特徴となるが、いずれも本症に特異的な組織所見ではない。また、病期により組織像が変化する。つまり、病初期では炎症が主体で線維化は乏しいが、自然経過あるいは治療により活動性がなくなった病変では線維化が主体で炎症は乏しいことが多い。このように限局性強皮症の組織像には多様性があるので、組織の評価を行う際には皮疹の臨床的な活動性を考慮して総合的に判断する必要がある。

典型例では、炎症期には血管周囲性の稠密な単核球の浸潤が認められるのが特徴である。Taniguchi ら³⁴は剣創状強皮症 16 例の組織学的検討を行っているが、血管周囲の稠密な炎症細胞浸潤に加えて、毛包周囲も含めて表皮全体及ぶ液状変性・組織学的色素失調および神経周囲の稠密な細胞浸潤がしばしば認められ、これらの変化は活動性の高い病変で特に強いことが報告されている。線維化（膠原線維の膨化・増生）は、circumscribed morphea では通常は真皮に限局するが、circumscribed morphea/deep variant と pansclerotic morphea では皮膚の下床の組織にも線維化や炎症が及び、linear scleroderma や generalized morphea でも深部におよぶ病変を認めうる。

皮膚生検は、臨床像が類似している他疾患との鑑別に有用である。孤発性の結合織母斑あるいは多発した結合織母斑が列序性に配列する zosteriform connective tissue nevus は、それぞれ circumscribed morphea、linear scleroderma に臨床像が類似する。keloid morphea はケロイドや肥厚性瘢痕に類似する。発症早期の circumscribed morphea で硬化がはっきりしない場合は、菌状息肉症や局面状類乾癬に臨床像が類似する場合がある。深在性エリテマトーデスは circumscribed morphea/deep variant、顔面に生じた linear scleroderma (Parry-Romberg 症候群) と鑑別を要する場合がある。これらの疾患はいずれも特徴的な病理組織像を呈するため、組織学的に鑑別が可能である。

一方、限局性強皮症との異同が議論されている疾患は、組織学的に類似する場合があるので注意が必要である。好酸球性筋膜炎は、典型例では好酸球浸潤と筋膜を主体とした線維化が特徴だが、好酸球浸潤が見られない場合も多く、線維化もしばしば脂肪組織、真皮下層におよぶため、皮膚の下床の組織にまで線維化が及ぶタイプの限局性強皮症と組織学的に鑑別が困難な場合がある。硬化性萎縮性苔癬は、真皮の線維化の他に液状変性と透明