

帯と呼ばれる真皮乳頭層～浅層の浮腫が特徴であるが、bullous morphea では組織像が類似するため鑑別が困難な場合がある。Atrophoderma of Pasini and Pierini は、真皮乳頭層から浅層に局限した線維化を特徴とするが、circumscribed morphea においても臨床的に硬化が軽度で色素沈着が主体となるような病変では類似した組織像を示す場合があり、同症は circumscribed morphea の不全型あるいは superficial variant と考えられつつある。一方、Parry-Romberg 症候群は linear scleroderma の一亜型と考えられつつあるが (CQ10 参照)、多くの症例で真皮には異常はなく皮膚の下床の組織の萎縮のみが認められるため、組織学的に活動性のある限局性強皮症との鑑別は可能である。

限局性強皮症と全身性強皮症は臨床的な特徴により鑑別が可能であるが (CQ8 参照)、組織学的にも差異がある。全身性強皮症では、線維化は真皮深層から始まり真皮浅層に向かって広がる。一方、限局性強皮症では真皮の線維化の分布や程度は亜型により様々であり、皮膚の下床の組織にまで線維化が及び得る。全身性強皮症では血管周囲に軽度から中等度の単核球を主体とした炎症細胞浸潤を認めるが、限局性強皮症では血管周囲にしばしば稠密な単核球を主体とした炎症細胞浸潤が見られる。また、linear scleroderma では、毛包上皮を含めた表皮全体の液状変性、組織学的色素失調、神経周囲の細胞浸潤を認める³⁴。このように限局性強皮症では炎症細胞の浸潤のパターンに特徴があるが、活動性のない皮疹では炎症が乏しいため、全身性強皮症との組織学的な鑑別は難しくなる。

以上より、限局性強皮症の診断に際して皮膚生検は有用であるが、病期により多様な組織像を呈するため、臨床像を十分考慮した上で組織像を評価する必要がある。また、本症との異動が議論されている好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、atrophoderma of Pasini and Pierini は組織学的に鑑別が困難な場合があるので注意が必要である。

[CQ3] 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？

推奨文：本症の診断に役立つ疾患特異性の高い血液検査所見はない。抗一本鎖 DNA 抗体は本症の約 50%で陽性となり、疾患活動性と抗体価が相関する場合が多いため、本症の疾患活動性のマーカーとして参考にすることを提案する。

推奨度：2D

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。血液検査所見においてもその病態を反映した様々な異常が認められるが、一部の検査値は疾患の重症度および活動性と相関することが報告されている。

限局性強皮症では、その多様な免疫異常を反映して抗核抗体が 46 - 80%で陽性となる³⁵。また、抗一本鎖 DNA 抗体は約 39 - 59%³⁵、抗ヒストン抗体は 36 - 87%^{10, 36}、リウマチ因子は 60%で検出される¹¹。これらの自己抗体の抗体価や陽性率は皮膚病変の範囲と相関することが多く、*generalized morphea* ではリウマチ因子は 82%で陽性となり³⁷、関節痛・関節炎の予測因子となる⁴。疾患活動性を反映する指標として最も重要な自己抗体は抗一本鎖 DNA 抗体であり、その抗体価は多くの症例において疾患活動性および関節拘縮と筋病変の重症度と相関し、治療効果を反映して抗体価が下がるため、臨床上有用な指標となる³⁷。また、抗ヒストン抗体は皮疹の数や分布範囲と強く相関するなど、重症度をよく反映する¹⁰。

線維化の病態を反映する血清マーカーとして、I型プロコラーゲン C 末端プロペプチドおよび III 型プロコラーゲン N 末端プロペプチドが挙げられるが、*generalized morphea* ではこれらは高値を示し、重症度の指標となる^{38, 39}。

その他、限局性強皮症で高頻度に認められる血液検査異常として、末梢血好酸球増多、ガンマグロブリン高値、可溶性 IL2 受容体高値、血沈亢進、低補体血症、抗リン脂質抗体陽性などがある^{35, 40-44}。

以上より、限局性強皮症の診断に役立つ疾患特異的な血液検査所見はないが、疾患活動性を評価する指標として抗一本鎖 DNA 抗体は有用である。なお、抗一本鎖 DNA 抗体の力価は疾患活動性と相関しない場合もある。同検査結果はあくまでも疾患活動性を評価する上での参考所見であり、実臨床において疾患活動性を評価する際には臨床症状の評価が最も重要であることに留意する必要がある。

[CQ4] 本症の病変の広がりの評価に有用な画像検査は何か？

推奨文：限局性強皮症の病変の皮膚およびその下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への広がり进行评估するには、造影 MRI およびドップラー超音波が有用である。特に骨への病変の広がりも正確に評価できる点で、造影 MRI を行うことを推奨する。剣創状強皮症では、脳病変を評価する検査として CT、MRI、脳波、SPECT を推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は、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を特徴とする疾患である。Circumscribed morphea では境界明瞭な円形から類円形の局面を形成し、linear scleroderma では境界がやや不明瞭な線状あるいは帯状のブラシュコ線に沿った局面を形成する。皮膚における病変の広がりには肉眼所見および触診により比較的容易に評価できるが、皮膚の下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への病変の広がり进行评估するには画像検査が不可欠である。

本症の病変の広がりの評価において、最も有用な画像検査は造影 MRI である。皮膚、脂肪組織、筋、腱および骨に及ぶ病変について、subclinical な早期病変も含めて正確に評価することが可能である。Schanz ら⁴⁵は、限局性強皮症患者 43 例（circumscribed morphea/deep variant 9 例、linear scleroderma 19 例、generalized morphea 12 例、pansclerotic morphea 3 例、平均年齢 42 歳）を対象に造影 MRI を行い、全体の 74%、関節・筋症状がある症例の 96%、関節・筋症状がない症例の 38%で筋骨格病変を認め（皮下の隔壁肥厚 65%、筋膜肥厚 60%、筋膜増強効果 53%、関節滑膜炎 40%、腱滑膜炎 21%、筋膜周囲増強効果 16%、筋炎 14%、腱付着部炎 7%、骨髄病変 5%）、病型別では pansclerotic morphea では全例、linear scleroderma の 68%、generalized morphea の 50%、circumscribed morphea/deep variant の 44%で異常所見を認めたと報告している。注目すべきは関節・筋症状を伴わない症例でも 38%に筋骨格病変が認められている点である。これらの subclinical な早期病変が経過中に臨床症状を伴う病変に至るか否かについては不明だが、変形や機能障害は一度生じてしまうと治療が極めて困難なため、このような画像所見が得られる症例では注意深く経過をみながら全身療法の必要性について慎重に検討する必要がある。

超音波検査では、真皮や脂肪組織の厚さの計測が可能であり、またエコー輝度の上昇やドップラー法で血流増加を確認することにより、皮膚とその下床の組織（脂肪組織・筋・腱）の病変の広がりの評価が可能である。エコー輝度の上昇や血流増加は非活動性の病変では認められないため、超音波検査は疾患活動性の評価にも有用である⁴⁶⁻⁵¹。超音波検査は実臨床において比較的簡便に行うことができ、小児であっても MRI 撮影の際のような鎮静は不要である点などを考慮すると、その有用性は非常に高い。また、造影剤アレルギーや

腎障害などで造影 MRI が施行できない状況では、病変の広がり进行评估する上で第一選択の検査となる。しかし、手技に熟練を要する点が超音波検査の欠点として挙げられる。

剣創状強皮症では脳病変の有無について評価が必要であるが、頭部 CT および頭部 MRI は石灰化、脳室拡大、出血、炎症などを検出するのに有用である。また、CT や MRI で脳の器質的な異常所見がない場合でも、脳波で機能的な異常が検出される場合がしばしばあり、SPECT においても異常所見がしばしば認められ⁵²。

なお、本症の病変の広がり进行评估する上での有用性について造影 CT と造影 MRI を比較した検討はないが、慢性移植片対宿主病の強皮症様皮膚硬化において 1 例報告ではあるが両者の有用性が比較されている。その報告によると、造影 CT では浮腫・炎症あるいは線維化を示唆する変化が皮下脂肪組織に認められたが増強効果はなく、皮膚病変も検出できなかったが、造影 MRI では皮膚および皮下の組織において浮腫・炎症に相当する明確な増強効果が認められたとされている。特に造影 MRI では浮腫・炎症と線維化を区別できるので、病変の活動性の評価にも有用であったと報告されている⁵³。

以上より、限局性強皮症の病変の皮膚およびその下床の組織への広がり进行评估するには、造影 MRI および超音波検査が有用であり、特に骨病変も検出可能な点で造影 MRI は極めて有用性が高い。剣創状強皮症では、CT、MRI、脳波、SPECT が脳病変の評価に有用である。

[CQ5] 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？

推奨文：限局性強皮症は一般に 3 - 5 年で約 50%の症例で疾患活動性がなくなるが、再燃する場合もある。特に小児期発症の線状強皮症では再燃率が高く、長期にわたり注意深くフォローすることを提案する。

推奨度：2C

解説：

限局性強皮症の長期予後に関しては、小児期発症例を中心に複数の後向き研究の結果が報告されている。

Peterson ら⁵は、米国ミネソタ州オルムステッド郡の医学データベースを用いて、限局性強皮症 82 例（診断時年齢中央値 30 歳）を対象に追跡調査を行い（平均 9.2 年、最長 33 年）、50%の患者で皮膚硬化が改善するまでの平均罹病期間は、全体では 3.8 年、circumscribed morphea では 2.7 年、deep morphea では 5.5 年であったと報告している。

一方、小児期発症の限局性強皮症の長期予後については 4 つの大規模な研究が行われている。Christen-Zaech ら⁸は、ノースウェスタン大学において小児 136 例を対象に検討し、3.7%の症例で治療終了後 6 ヶ月以上症状が安定した後に再発があり、特に linear scleroderma に多かったと報告している。Saxton-Daniels ら⁵⁴は、テキサス大学南西医療センターの限局性強皮症レジストリに登録された 27 例（linear scleroderma 20 例、generalized morphea 5 例、circumscribed morphea 2 例）を対象に検討を行い、24 例（89%）において診断後に新規病変の出現を認め、8 例（29%）では継続的に皮疹が出現し、16 例（59%）では一度寛解した後には再発した（再発までの期間は 6 - 18 年）と報告している。中には 9 歳時に発症し、50 年の経過中に再発を 3 度繰り返した症例も含まれている。Mirsky ら⁵⁵は、カナダにおいて 3 ヶ月以上メソトレキサートによる治療を受けた小児 90 例（linear scleroderma/limbs 48 例、circumscribed morphea 26 例、linear scleroderma/head 23 例、重複例あり）を対象に検討し、28%で治療中止後に平均 1.7 年で再発を認め、再発の予測因子として、linear scleroderma/limbs、発病年齢が高いこと（再発例 9.25 歳、非再発例 7.08 歳）の 2 つを挙げている。なお、linear scleroderma/head は再発率が高い傾向があること、再発例では非再発例に比べてメソトレキサートによる治療期間が短い傾向にあること、ステロイド全身療法は再発に影響を与えないことも報告されている。Piram ら⁵⁶は、カナダにおいて小児期発症の linear scleroderma 52 例を対象に検討を行い、全身療法を行った症例も含めて平均 5.4 年で活動性がなくなったが、長期寛解後に再発する症例もあり、31%で発症 10 年後においても活動性があったと報告している。

以上より、限局性強皮症は一般に 3 - 5 年で約 50%の症例で疾患活動性がなくなるが、長期寛解を維持した後に再発する場合もあり、特に小児期発症の linear scleroderma では再発

率が高く、長期間にわたり注意深く経過をフォローする必要がある。なお、限局性強皮症の長期予後に関する後向き研究では、成人期のデータが得られる症例が選択される傾向があり、長期間にわたり活動性がある症例や再発を繰り返している症例が選択的に集められている可能性がある。そのため、実際の再発率よりも高く評価されている可能性がある点に留意しておく必要がある。

[CQ6] 本症の注意すべき合併症は何か？

推奨文：皮膚の下床の組織に病変がおよぶ病型では、脂肪組織・筋・腱・骨の傷害・線維化による関節・筋症状、剣創状強皮症では、脳病変による症状、眼症状を合併する場合がある。また、本症はしばしば他の自己免疫疾患を合併し、リウマチ因子陽性の場合や **generalized morphea** では関節炎・関節痛を伴う頻度が高い。したがって、本症の診療にあたってはこれらの合併症の検索を行うことを提案する。

推奨度：2C

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。本症では多様な症状が認められ、どこからを合併症と定義するかは議論が分かれるが、ここでは皮膚以外の組織の傷害・線維化による症状を合併症と定義することとする。

皮膚の下床の組織に病変が及ぶ病型、つまり **circumscribed morphea/deep variant**、**linear scleroderma**、**generalized morphea**、**pansclerotic morphea** では、様々な合併症が生じ得る。これらの合併症は、脂肪組織・筋・腱・骨の傷害・線維化による症状、脳病変による症状、眼症状に大別される。また、限局性強皮症はしばしば他の自己免疫疾患を合併し、リウマチ因子が陽性となる症例や **generalized morphea** では関節炎・関節痛を伴う頻度が高い。

①脂肪組織・筋・腱・骨が傷害されることによる症状

頭頸部であれば、下床の脂肪組織・筋・骨の萎縮による変形（歯肉・舌にも及びうる）、筋や神経の障害による筋の収縮異常が生じうる。眼周囲の組織に病変がおよぶと、眼球陥凹、眼輪筋麻痺、眼瞼下垂などが生じうる。顎骨に病変が及ぶと、あごの変形、交合異常、歯列の変形、歯根萎縮、歯牙萌出遅延などが生じうる⁵⁷。四肢であれば、同様に下床の脂肪組織・筋・腱・骨の萎縮が生じ、特に関節の周囲に生じれば、関節滑膜炎、腱滑膜炎、関節拘縮が起こりうる。また、骨の深部にまで病変がおよび骨髄炎を生じる場合がある。小児の四肢に生じれば患肢の成長障害をきたしうる。

②脳病変による症状

剣創状強皮症あるいは **Parry-Romberg** 症候群では、約 20%に神経症状を合併する^{4, 52, 57}。最も重要な神経症状は、てんかん、偏頭痛、脳神経障害（神経痛、麻痺、痙攣など）である（CQ23 参照）。神経症状を伴わない症例も含めて、CT、MRI、脳波、SPECT では器質的、機能的異常が高頻度に検出される（CQ4 参照）。

③眼症状

剣創状強皮症あるいは **Parry-Romberg** 症候群では、約 15%に眼症状を合併する⁵⁸。高頻度

に認められる異常は、付属器の硬化とそれに続発する前眼房の炎症、ぶどう膜炎である。前眼房の炎症とぶどう膜炎はしばしば無症候性で片側性である⁵⁸。眼症状がある場合は、脳病変のリスクが高くなることが報告されている⁵⁸。

④他の自己免疫疾患の合併

成人の限局性強皮症患者では自己免疫疾患の合併頻度が高いことが複数の研究で報告されている^{4,7}。一方、小児の限局性強皮症患者では自己免疫疾患の合併頻度は健常人と比較して差がないとする報告と、多いとする報告がある⁷。また、小児期発症の限局性強皮症は自己免疫疾患の家族歴が多く、成人の限局性強皮症で自己免疫疾患を合併している症例は小児期発症例が多いと報告されている^{4,7}。

限局性強皮症では高頻度に抗リン脂質抗体が検出される。Sato ら⁵⁹は、限局性強皮症では IgM 型ないし IgG 型抗カルジオリピン抗体は 46%、ループス抗凝固因子は 24%で陽性となり、病型別の検討では抗カルジオリピン抗体は *circumscribed morphea* の 30%、*linear scleroderma* の 35%、*generalized morphea* の 67%で検出され、ループス抗凝固因子は *generalized morphea* のみで検出され 71%で陽性であったと報告している。さらに、Hasegawa ら⁴²は、抗リン脂質抗体の一つであり、ループス抗凝固因子活性を誘導する主要な自己抗体である抗フォスファチジルセリン/プロトロンビン抗体も限局性強皮症の 17%に陽性となり、*generalized morphea* では 27%に検出されたと報告している。したがって、限局性強皮症患者の診療にあたっては抗リン脂質抗体の有無を検査することが望ましく、陽性の場合には血栓塞栓症のスクリーニングを行うべきである。

⑤関節炎・関節痛

小児限局性強皮症 750 例を対象とした検討では、リウマチ因子陽性例では関節痛・関節炎の合併頻度が有意に高いこと⁴、*generalized morphea* では 40%で関節痛を伴うことが報告されている^{3,17}。

[CQ7] 本症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？

推奨文：限局性強皮症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は異なる疾患である。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症（*localized scleroderma*）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を特徴とする疾患である。一方、全身性強皮症（*systemic sclerosis*）は血管障害と皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患である。ともに免疫異常がその病態に深く関与していると考えられている。両疾患は皮膚硬化を特徴とすることから「強皮症」という疾患概念で一つにまとめられているが、皮膚硬化の分布が全く異なる点や限局性強皮症では血管障害と内臓病変を欠く点などからも分かるように、その背景にある病態は異なっており、別疾患である。

全身性強皮症は皮膚硬化の範囲により 2 つの病型に分類される。全身性強皮症の皮膚硬化は手指から始まり連続性に拡大するが、皮膚病変が肘を超えて近位に及ぶものがびまん性皮膚硬化型全身性強皮症（*diffuse cutaneous systemic sclerosis; dcSSc*）、皮膚病変が肘よりも遠位にとどまるものが限局皮膚硬化型全身性強皮症（*limited cutaneous systemic sclerosis; lcSSc*）である⁶⁰。つまり、限局皮膚硬化型全身性強皮症は全身性強皮症の軽症型であり、限局性強皮症とは全く異なる疾患である。英語ではそれぞれの疾患の皮膚硬化の分布の違いを適切に表現した「*localized*」と「*limited*」という用語が使用されているが、日本語ではその違いを表現する適切な用語がなく、ともに「限局」と訳されている。両疾患はその用語の類似性から医師もしばしば同一疾患であると誤認しているが、治療方針・予後が全く異なる疾患であり、このような誤認は厳に慎まなければならない。

[CQ8] 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

推奨文：限局性強皮症は、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管の異常、内臓病変、全身性強皮症に特異的な自己抗体を欠く点などに留意して、全身性強皮症と鑑別することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は、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を特徴とする疾患である。一方、全身性強皮症は血管障害、手指から近位に向かって連続性に広がる左右対称性の皮膚硬化、肺をはじめとする内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患である。ともに免疫異常がその発症に関与していると考えられており、特に全身性強皮症では疾患特異的な血清学的異常を伴う。したがって、両疾患は、皮膚硬化の分布、血管障害の有無、内臓病変の有無、血清学的異常の差異で鑑別が可能である。つまり、限局性強皮症は、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管の異常、内臓病変を欠く点で全身性強皮症とは明確に区別される⁶⁾。全身性強皮症では抗核抗体が90%以上で陽性となり、疾患特異性が高くかつ保険診療で測定可能な自己抗体として、抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体（日本人の全身性強皮症患者の30 - 40%で陽性）、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体（日本人の全身性強皮症患者の約5%で陽性）が挙げられる。また、抗核小体抗体（抗 U3RNP 抗体、抗 Th/To 抗体など、日本人の全身性強皮症患者の約5%で陽性）も全身性強皮症に疾患特異性が高い。一方、抗セントロメア抗体は他疾患や健常人においてもしばしば陽性となるため、同抗体が陽性であってもただちに限局性強皮症の診断を否定するものではない。限局性強皮症では抗核抗体は約50%で陽性となるが、その主要な対応抗原はヒストンである¹⁾。また、疾患特性は低い抗一本鎖 DNA 抗体が39 - 59%で陽性となり、多くの症例ではその抗体価が疾患活動性を反映する³⁵⁾。

[CQ9] 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？

推奨文：限局性強皮症と全身性強皮症は異なる疾患であり、限局性強皮症が全身性強皮症に移行することはない。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は全身性強皮症とは全く異なる疾患である（CQ7 参照）。全身性強皮症の軽症型である限局皮膚硬化型全身性強皮症は限局性強皮症と疾患名が似ているため、限局性強皮症を全身性強皮症の軽症型と誤認して、限局性強皮症が経過中に重症型のびまん皮膚硬化型全身性強皮症に移行すると誤解されている場合が多々ある。このような誤認は患者のみならず医師にもしばしば認められるが、両疾患は明らかに予後が異なる疾患であり、不要に患者を不安にさせる可能性があるので厳に慎まなければならない。

一方、両疾患が合併する場合があるので注意が必要である。小児期に発症した限局性強皮症の成人患者では自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られており^{4,7}、稀ではあるが全身性強皮症を合併する場合もある。しかしながら、これは合併であり、限局性強皮症が全身性強皮症に移行したわけではない。実際に、小児期発症の限局性強皮症では2-3%で抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体が陽性であることが独立した3つの後向き研究で報告されており、それらの症例のうち1例は linear scleroderma を発症してから17年後に典型的な全身性強皮症を発症したことが報告されている^{4,6,56}。

また、全身性強皮症の皮膚症状として、その経過中に斑状強皮症様皮疹を伴うことがあるので注意が必要である。Soma ら⁶²は、本邦において全身性強皮症患者135例を対象に検討し、9例（限局皮膚硬化型4例、びまん皮膚硬化型5例）において境界明瞭な硬化局面を認め、それらの皮疹は臨床的および組織学的に限局性強皮症と鑑別不能であったと報告している。この硬化局面を伴っていた全身性強皮症患者の頻度は6.7%であり、一般人における限局性強皮症の発症頻度（米国ミネソタ州オルムステッド郡の医学データベースを用いた検討では、発病率は人口10万人あたり年間2.7人、80歳時における有病率は0.2%と報告されている⁵）よりはるかに高率である。したがって、全身性強皮症の皮膚症状の一つとして斑状強皮症様皮疹が出現していると考えべきと著者らは考察している。

なお、全身性強皮症の亜型として genlarized morphea-like systemic sclerosis があるが、これはあくまでも全身性強皮症であり、限局性強皮症の合併例ではないので注意が必要である⁶³。

[CQ10] 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か？

推奨文：Parry-Romberg 症候群の一部は linear scleroderma の一亜型と考えられている。

推奨度：1D

解説：

Parry-Romberg 症候群は進行性片側性顔面萎縮症という別名が示すように、顔面の半分が進行性に萎縮する疾患である。通常皮膚硬化は認めず、皮膚の下方の脂肪組織と筋組織が明らかに萎縮し、骨に病変が及んで顔面の変形を来するのが特徴である。脳病変を合併する点やブラシュコ線に沿って分布するなど、皮膚硬化を伴わない点以外は限局性強皮症と共通する特徴を有する。また、Parry-Romberg 症候群の 42%で剣創状強皮症を合併し、25%で体幹・四肢の linear scleroderma を合併していたとする報告もあり、circumscribed morphea も共存することがある^{52, 57, 64}。さらに、限局性強皮症と同様に Parry-Romberg 症候群でもその 57%に抗核抗体が陽性であり、自己免疫が関与している可能性が示唆されている。抗一本鎖 DNA 抗体、抗カルジオリピン抗体、リウマトイド因子などが陽性となる場合も多く、Parry-Romberg 症候群と限局性強皮症は互いに共通した特徴を有する。したがって、Parry-Romberg 症候群の一部は限局性強皮症の一亜型と捉えるのが妥当と一般的に考えられている。

なお、Parry-Romberg 症候群と頬に生じた深在性エリテマトーデスは臨床像が類似するが、炎症期の皮疹の臨床所見、病変の広がり、病変の分布、病理組織像の違いなどで鑑別が可能である（CQ11 参照）。

[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？

推奨文：深在性エリテマトーデスは、①炎症期に圧痛を伴う皮下硬結を伴う、②脂肪組織に局限した炎症であり、筋や骨には病変は及ばない、③ブラシュコ線に沿った分布は示さない、④炎症期には病理組織学的に好中球浸潤と核破砕像を伴う小葉性脂肪織炎と脂肪組織の変性・ヒアリン化を特徴とする、⑤ループスバンドテストが 60-70%で陽性となる、などの点に留意して限局性強皮症と鑑別することを提案する。

推奨度：2D

解説：

深在性エリテマトーデスは、脂肪織炎とそれに伴う脂肪組織の萎縮・皮膚の陥凹を特徴とする疾患である。顔面、上腕伸側、臀部などに好発し、多くは圧痛を伴う皮下硬結として出現し、徐々に皮膚の陥凹が進行する。深在性エリテマトーデスはその表面に円板状皮疹を伴う場合があり（表面に円板状皮疹を伴うものを深在性エリテマトーデス、伴わないものをループス脂肪織炎と区別する場合もある）、その場合は限局性強皮症との鑑別が問題となることはない。しかし、脂肪織炎と皮膚の陥凹のみの場合はしばしば限局性強皮症との鑑別が困難となる。特に頬部に生じた場合は Parry-Romberg 症候群に類似する。両者は①炎症期の皮疹の臨床所見、②病変の広がり、③病変の分布、④病理組織像の違いなどで鑑別が可能である。

炎症期の臨床所見であるが、圧痛のある皮下硬結を伴う場合は深在性エリテマトーデスが疑われる。限局性強皮症でも病変が進行する時期に皮疹部の痛みや違和感が出現することはあるが、圧痛を伴う皮下硬結を触知することはない。病変の深達度については、限局性強皮症では脂肪組織の他に筋・腱・骨に病変が及びうるが、深在性エリテマトーデスでは炎症は脂肪組織に局限する。したがって、造影 MRI などで筋・腱・骨に及ぶ病変が確認できた場合は、限局性強皮症を疑う根拠となる。皮疹の分布であるが、ブラシュコ線に沿って分布している場合は限局性強皮症を疑う根拠となる。

鑑別が困難な場合は皮膚生検の所見が有用であり、組織学的に診断することが望ましい。深在性エリテマトーデスでは、急性期には好中球浸潤と核破砕像を伴う小葉性脂肪織炎と脂肪組織の変性・ヒアリン化が特徴的であり、ループスバンドテストは 60-70%で陽性となる。活動性のない病変では脂肪組織の萎縮と線維化のみが認められ、その場合は限局性強皮症との組織学的な鑑別は困難となる。

[CQ12] どのような皮膚病変を治療対象とするべきか？

推奨文：

活動性のある皮膚病変は、局所療法・全身療法による治療を行うことを推奨する。

活動性のない皮膚病変は、機能障害や整容的問題に対して理学療法や外科的治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：活動性のある皮膚病変：1D、活動性のない皮膚病変：2D

解説：

限局性強皮症の治療は、「疾患活動性を抑えるための治療」と「完成した組織傷害による機能障害・整容的問題に対する治療」の2つに分類できる。したがって、疾患活動性を正確に評価することが重要となる。

疾患活動性の評価は、皮疹の臨床像と画像所見により行うとよい。皮疹に明らかにライラック輪がある場合や皮疹が明らかに拡大・増数している場合に活動性ありと判断する。画像所見では、サーモグラフィーと超音波検査が皮疹の活動性の指標として有用である^{46-51, 65}。特にドップラー法による血流の評価は皮疹の拡大の予測因子となることが報告されている⁴⁹。造影MRIでは、皮膚およびその下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への病変の広がりおよび活動性が評価できる。増強効果があれば活動性ありと判断するが、特に皮膚の下床の組織に増強効果が認められる場合は、不可逆的な変化を来す可能性が高いと考えられる。活動性がある病変に対しては、個々の症例に応じて局所療法および全身療法の適応を判断して治療を行う（CQ13-20 参照）。皮疹に活動性がなく、完成した組織傷害により機能障害や整容的問題がある場合は、個々の症例の必要性に応じて理学療法や外科的治療を検討する（CQ21,22 参照）。

[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？

推奨文：活動性のある病変に対して、副腎皮質ステロイド外用薬を治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

限局性強皮症の皮膚病変に対する副腎皮質ステロイド外用薬の有用性を検討した臨床試験の報告はないが、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとカルシポトリオール水和物の配合外用薬の有用性を検討した前向きオープン試験が報告されている⁶⁶。活動性のある皮疹を有する *circumscribed morphea* 6 例（15 - 59 歳）に対して、同外用薬を 1 日 1 - 2 回外用し、3 ヶ月後に評価したところ、6 例中 5 例で臨床的に皮膚硬化の改善が見られ、そのうち 2 例では超音波検査で真皮厚の改善を確認したと報告されている。ステロイド外用薬単独の有用性について検討した報告はないが、ステロイド外用薬は炎症を抑制し、線維芽細胞の増殖を抑えることにより抗線維化作用を示すことが知られている⁶⁷。したがって、活動性のある *circumscribed morphea* に対して比較的強めのステロイド外用薬（体幹であれば *very strong* か *strongest* クラス、顔には *mild* クラス）の使用が適していると考えられる⁶⁸。一方、*linear scleroderma* をはじめ一般に全身療法の適応となる病変に対しては、外用療法の有用性に関する検討は行われていないが、治療の選択肢の一つとして考慮してよい。

[CQ14] 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？

推奨文：活動性のある病変に対して、タクロリムス外用薬を治療の選択肢の一つとして推奨する。

推奨度：1B

解説

Circumscribed morphea に対するタクロリムス外用薬の有用性に関しては、プラセボ対照二重盲検比較試験が1つ、オープン試験が2つ報告されている。

Kroft ら⁶⁹は、活動性のある皮疹を複数有する circumscribed morphea 10 例（平均年齢 44 歳、罹病期間 1 - 9 年）を対象として、0.1%タクロリムス外用薬の有用性について検討したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を報告している。全例において活動性のある 2 つの皮疹を選択し、二重盲検下に 0.1%タクロリムス外用薬あるいはプラセボをそれぞれの皮疹に 1 日 2 回 12 週間外用したところ、プラセボ群では試験前後で皮疹に変化は見られなかったが、実薬群では臨床的に硬化が有意に改善したと報告されている。

Stefanaki ら⁷⁰は、circumscribed morphea 13 例（41 - 74 歳、罹病期間 2 ヶ月 - 3 年）を対象として、0.1%タクロリムス外用薬の有用性を検討したオープン試験を施行している。1 日 2 回 4 ヶ月間外用し、硬化が比較的弱く紅斑を伴う病変では改善がみられたが、硬化が強い病変では反応は乏しかったと報告している。また、組織学的検討では、軽度から中等度の線維化を示す皮疹では治療後に線維化が改善する傾向があり、リンパ球浸潤については治療前の状態にかかわらず減少していたと報告している。

一方、Mancuso ら^{71, 72}は、circumscribed morphea 7 例（22 - 72 歳、罹病期間 3 ヶ月 - 7 年）に 0.1%タクロリムス外用薬を 1 日 2 回外用し、夜間の外用分については ODT として、オープンプラセボ対照比較試験を行っている。プラセボ群では試験前後で皮疹に変化は見られなかったが、実薬群では治療開始後 1 ヶ月以内に紅斑は顕著に改善し、3 ヶ月後の時点では早期の皮疹は全て消退して組織学的にもほぼ正常の皮膚に戻ったが、硬化が強い皮疹ではかなり改善が見られたものの萎縮や瘢痕が残ったと報告している。

Cantisani ら⁷³は、circumscribed morphea のみが多発した generalized morphea 1 例において、0.1%タクロリムス外用薬による ODT を 1 日 2 回施行したところ、8 週間で紅斑は消退し、皮膚硬化の改善がみられ、5 ヶ月後には臨床的にほぼ正常の皮膚になったが、無治療の皮疹では変化を認められなかったと報告している。

以上より、circumscribed morphea に対して 0.1%タクロリムス外用薬は有用であり、活動性のある皮疹において特にその効果は高く、ODT はより高い効果が得られる可能性があると考えられる。一方、linear scleroderma など全身療法の適応となる病型については、0.1%タクロリムス外用薬の有用性に関する検討は報告されていないが、治療の選択肢の一つとし

て考慮してよい。

[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？

推奨文：全身療法の適応がある皮膚病変に対してステロイド全身療法は有用であり、選択肢の一つとして推奨する。

推奨度：1B

解説：

限局性強皮症に対するステロイド全身療法の有用性は、病変が皮膚の下床の組織に及ぶ病型を対象として、前向きオープン試験と後向き研究が1つずつ報告されている。

Joly ら⁷⁴は、重症の限局性強皮症患者 17 例（剣創状強皮症 7 例、linear scleroderma 5 例、generalized morphea 5 例、14 - 63 歳、罹病期間 6 - 96 ヶ月）を対象に、ステロイド全身療法単独（他の全身療法・局所療法の併用なし）の有用性について前向きオープン試験を行っている。重症度に応じて 7 例は 0.5 mg/kg/day、10 例は 1 mg/kg/day で 6 週間投与した後に漸減し、5 - 70 ヶ月（平均 18.3 ヶ月）投与を継続しているが、著効した 4 例では 1 - 3 ヶ月で皮膚硬化が改善しはじめ 6 - 12 ヶ月で全ての皮疹が消失、他の 13 例においても皮膚硬化は改善、全例で治療中の新出病変はなし、治療終了後平均 36.8 ヶ月（6 - 114 ヶ月）の観察期間で 6 例（35%）に再発あり、副作用は高血圧 2 例、糖尿病 1 例と報告されている。

一方、Piram ら⁵⁶は、小児期発症の linear scleroderma 52 例を対象として、メソトレキサートとステロイド全身療法の有用性について後向きに検討を行い（メソトレキサート単独 4 例、ステロイド全身療法単独 4 例、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用 20 例、その他の治療 24 例）、ステロイド投与群（24 例）ではステロイド非投与群（28 例）に比べて改善する患者が多い傾向があったと報告している。また、経過中にクッシング症候群を発症した 1 例では、発症後に皮膚硬化の改善がみられている。

なお、Zulian ら⁷⁵は小児の限局性強皮症患者 70 例（linear scleroderma、generalized morphea、あるいは mixed morphea）を対象に、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の無作為化二重盲検試験を行っているが、この試験でプラセボ群（24 例）に割り振られた患者は、ステロイド全身療法（プレドニゾロン 1 mg/kg/day、最大 50 mg）のみで 3 ヶ月間治療を受け、その後 9 ヶ月間無治療で経過観察されている。サーモグラフィーとスキンスコアで治療効果の評価が行われているが、この患者群ではいずれの指標においても治療開始 3 ヶ月後において有意な改善を認めている。なお、その後は時間経過とともに治療効果は減弱し、治療開始後 12 ヶ月の時点での評価では治療効果は維持されなかったと報告されている（CQ16 参照）。

以上の結果より、ステロイド全身療法は 0.5 - 1 mg/kg/day で有効であると考えられるが、本邦では 0.5mg/kg/day を目安とする。

[CQ16] 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？

推奨文：全身療法の適応がある皮膚病変に対して、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の有用性が示されており、治療の選択肢の一つとして提案する。メソトレキサート単独、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルは治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法は 2A、メソトレキサート単独は 2B、シクロスポリンは 2D、ミコフェノール酸モフェチルは 2C

解説：

限局性強皮症の皮膚病変に対する免疫抑制薬の有用性については、主に病変が皮膚の下床の組織に及ぶ病型を対象として、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法について無作為化二重盲検試験が 1 つ、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法あるいはメソトレキサート単独療法について前向きオープン試験が 4 つ、後向き研究が 7 つ報告されている。また、ミコフェノール酸モフェチルについては後ろ向き研究が 1 つ、シクロスポリンについては 2 例の症例報告がある。

Zulian ら⁷⁵は、小児の限局性強皮症患者 70 例（linear scleroderma、generalized morphea、あるいは mixed morphea、6 - 17 歳、平均罹病期間 2.3 年）を対象として無作為化二重盲検下に、メソトレキサート 15 mg/m²（最大 20 mg）あるいはプラセボを週に 1 回 12 ヶ月間投与し、全例にプレドニゾロン 1 mg/kg/day（最大 50 mg）を最初の 3 ヶ月間併用し、両群間での治療効果について、サーモグラフィーとスキンスコアで評価を行っている。いずれの評価法においても、治療開始 3 ヶ月で両群とも有意な改善が得られ、メソトレキサート群ではその治療効果が 12 ヶ月まで維持されたのに対し、プラセボ群では徐々にその治療効果は失われ、12 ヶ月後には治療開始前と比較して有意な改善は得られなかったと報告されている。一方、新出病変数については両群で有意差は認められていない。

4 つの前向きオープン試験では、活動性のある限局性強皮症患者 70 例（大人 24 例、小児 46 例）に対して、メソトレキサート単独療法あるいはメソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法について検討されている。

Seyger ら⁷⁶は、成人 9 例（generalized morphea 7 例、circumscribed morphea 2 例、平均 48 歳、罹病期間 6 ヶ月未満あるいは活動性の皮疹あり）を対象にメソトレキサート 15 mg/week を 24 週間経口投与し（12 週の時点で治療効果が不十分の場合は 25 mg/week に増量）、治療後にスキンスコアと VAS による皮膚硬化の評価は有意に改善したと報告している。

Uziel ら⁷⁷は、小児 10 例（generalized morphea 6 例、linear scleroderma 3 例、Parry-Romberg 症候群 1 例、平均 6.8 歳、平均罹病期間 4 年）に対して、メソトレキサート 0.3 - 0.6 mg/kg/week を経口投与、9 例には最初の 3 ヶ月間ステロイドパルス（30 mg/kg、3 日間）を併用したと

ころ、メソトレキサートを1ヶ月で中止した1例を除く9例全例において、中央値3ヶ月で皮膚硬化の改善が得られたと報告している。なお、白血球減少のためメソトレキサートを1年で中止した症例では2ヶ月後に再発が見られ、治療開始10ヶ月後に悪化した症例はメソトレキサート増量＋ステロイドパルスで改善している。

Kreuter ら⁷⁸は、成人15例（generalized morphea 10例、linear scleroderma 4例、剣創状強皮症1例、18 - 73歳、平均罹病期間8.7年）に対してメソトレキサート15 mg/week 経口投与した上でステロイドパルス（1000 mg、3日間）を6ヶ月間併用し、プロトコールを完遂した14例のほとんどで、炎症と硬化病変の顕著な改善が得られ、組織学的評価および超音波による評価でも改善を確認できたと報告している。

Torok ら⁷⁹は、小児36例（linear scleroderma/limbs 12例、linear scleroderma/head 6例、generalized morphea 12例、subcutaneous morphea 3例、circumscribed morphea 3例、発症年齢中央値7.86歳、罹病期間中央値19.15ヶ月）を対象とし、メソトレキサート1 mg/kg/week 皮下注（最大25 mg/week）とプレドニゾロン2 mg/kg/day（最大60 mg/day）で開始し、メソトレキサート皮下注は24ヶ月維持した後に経口投与に変更して12ヶ月継続、プレドニゾロンは漸減して0.25 mg/kg/dayを12ヶ月間継続で治療し、全例で皮膚硬化が有意に改善した（改善までの期間の中央値は1.77ヶ月）と報告している。

なお、7つの後向き研究^{8, 55, 56, 80-83}では、活動性のある限局性強皮症の小児397例を対象に、メソトレキサート単独療法あるいはメソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法について検討されている。投与量が一定しないため比較は困難だが、メソトレキサート単独治療群では、プレドニゾロン併用群と比較して効果が一定しない傾向がみられている。

以上の検討結果より、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の有効性かつ安全性が示されており、有用な治療と考えられる。治療終了後に一定の割合で再発が見られるが、メソトレキサートによる治療期間が長いと再発が少なくなる傾向があることから、メソトレキサートは長めに投与することが推奨される。

シクロスポリンは小児のlinear sclerodermaに対して有効であった1例報告が2つある。いずれも外用療法が無効であり、シクロスポリン3 mg/kg/dayの内服を行っている。12歳女児の大腿部のlinear sclerodermaでは治療開始後3週間で改善が見られ、4ヶ月で皮疹は完全に消退、治療中止後1年間は再発なかったと報告されている⁸⁴。一方、7歳女児の剣創状強皮症では治療開始後3ヶ月で皮膚硬化は改善し、紅斑は消退したが、治療終了18ヶ月後に再発している⁸⁵。いずれも副作用は報告されていない。

Martini ら⁸⁶は、治療抵抗性（4ヶ月間メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法で治療したが改善なし）あるいは重症の皮膚外症状を伴った小児限局性強皮症10例（pansclerotic morphea 2例、generalized morphea 3例、剣創状強皮症3例、四肢のlinear