

scleroderma 2 例、平均発症年齢 8 歳、平均罹病期間 18 ヶ月）に対してミコフェノール酸モフェチル（600 - 1200 mg/m²/day、平均治療期間 20 ヶ月）の有用性を後向きに検討している。ミコフェノール酸モフェチルによる治療例は全例でサーモグラフィーによる評価で皮疹の活動性の低下が見られ、メソトレキサートとステロイドの中止あるいは減量が可能であった。副作用は、27 ヶ月間で軽度の腹部不快感が 1 例で認められたのみである。

このように、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルは限局性強皮症の治療に有用である可能性があり、今後の前向き研究による検討が待たれる。

なお、アザチオプリンについてはステロイド全身療法および複数の外用薬と併用して効果があったとする症例報告はあるが⁸⁷⁾、単剤での治療効果に関する報告はない。タクロリムスについては外用薬では無作為化二重盲検試験が行われているが（CQ14 参照）、内服薬単剤での有用性に関する報告はない。シクロホスファミドについては脳神経症状を伴った症例で使用された例が報告されているが（CQ23 参照）、皮膚硬化に対して単剤での効果を検討した報告はない。

[CQ17] 皮膚病変に対して光線療法は有用か？

推奨文：限局性強皮症の皮膚病変、特に *circumscribed morphea* に対して、UVA1、broad band UVA、PUVA、narrow band UVB は有用であり、治療の選択肢として提案する。

推奨度：UVA1 は 2A、broad band UVA は 2A、PUVA は 2C、narrow band UVB は 2A

解説：

限局性強皮症に対する光線療法の有用性は、主に *circumscribed morphea* を対象として UVA1、PUVA、broad band UVA、narrow band UVB (NBUVB) について多くの検討が行われている。

限局性強皮症に対する光線療法の有用性は、1994 年に Kerscher ら⁸⁸により最初に報告された。PUVA で治療した 2 例の報告で、組織学的評価および超音波による評価で顕著な改善を認めたと報告されている。Kerscher らはその作用機序においてソラレンは不要ではないかと考え、翌年に発表した続報において UVA1 のみで 10 例を加療し、同様の評価法で全例において改善を認めたと報告している⁸⁹。

1995 年以降、限局性強皮症を UVA1 で治療した前向き試験が複数報告されている⁹⁰⁻⁹⁶。対象は計 121 例（主に *caucasian*、3 - 73 歳、罹病期間 6 ヶ月 - 20 年、*circumscribed morphea* のみでなく、*circumscribed morphea/deep variant*、*linear scleroderma* を含む）で、そのうち 70 例が low dose UVA1 (20 J/cm²、5 - 20 週間、総照射量 600 - 800 J/cm²) で加療されているが、臨床所見、組織学的所見、および画像所見などで評価が行われ、90%で改善が得られている。なお、これらの報告には UVA1 の照射強度と治療効果に関する前向きオープン無作為化比較対照試験が 2 つ含まれている。Sator ら⁹⁴は、*circumscribed morphea* 16 例を対象に活動性のある皮疹を 3 つ選択し、low dose UVA1 治療群 (20 J/cm²、総照量 600 J/cm²)、medium dose UVA1 治療群 (70 J/cm²、総照射量 2100 J/cm²)、非照射コントロール群に分けて検討したところ、照射終了後 3, 6, 12 ヶ月において治療群では無治療群に比べて有意に改善が見られ、超音波による評価では medium dose UVA1 の方が low dose UVA1 よりも真皮厚の改善効果が有意に高かったと報告されている。Stegé ら⁹⁰は、限局性強皮症 17 例 (*circumscribed morphea* 15 例、*linear scleroderma* 2 例、年齢 9 - 72 歳、罹病期間 9 ヶ月 - 6 年) を対象に、high dose UVA1 (130 J/cm²、総照量 3900 J/cm²) と low dose UVA1 (20 J/cm²、総照量 600 J/cm²) の比較を行っているが、臨床所見、組織学的所見、および画像所見の全てにおいて high dose UVA1 は low dose UVA1 よりも有意な改善効果を示し、特に high dose UVA1 で治療した 10 例中 4 例では皮疹は完全に消退し、治療終了後 3 ヶ月の時点で、治療効果は 9 例で維持されていたと報告されている。以上より、限局性強皮症に対する UVA1 の治療効果は用量依存性と推察されている。

皮膚硬化性疾患における光線療法の治療効果と *skin type* の関係については、異なる 2 つ

の報告がある。Jacobe ら⁹⁷は、high dose UVA1 で加療された 101 例（限局性強皮症、全身性強皮症、移植片対宿主病、アトピー性皮膚炎、腎性全身性硬化症、環状肉芽腫、毛孔性紅色粒糠疹、色素性蕁麻疹）について、Fitzpatrick skin types I から V に分けて治療効果を検討している。全症例での検討、限局性強皮症 47 例での検討のいずれにおいても、skin type 間で治療効果には差はなかったと報告されている。一方、Wang ら⁹⁸は、限局性強皮症、全身性強皮症、移植片対宿主病の患者 18 例を対象に、high dose UVA1 (130 J/cm²) あるいは medium dose UVA1 (65 J/cm²) を週 3 回 14 週間照射して検討したところ、high dose UVA1 では skin type により I 型コラーゲンと III 型コラーゲンの発現抑制効果および matrix metalloproteinase の発現誘導効果が異なることを報告している。つまり、皮膚の色が薄くなるほど効果が高く、色が濃くなるほど効果は弱くなる。また、1 回目の high dose UVA1 治療後には I 型および III 型コラーゲンの発現低下がみられたが、3 回目の high dose UVA1 照射後にはその効果はみられなかったことも報告している。以上の結果から、著者らは UVA1 の治療効果を高くするためには、日焼けによる効果減弱を避けるためにパルス照射にすべきであると推察している。

Broad band UVA については、PUVA あるいは low dose broad band UVA について検討が行われている。PUVA については、2 つの前向き研究^{99, 100}において計 30 例（PUVA-bath 17 例、内服 PUVA 11 例、外用 PUVA 2 例）の治療効果が報告されているが、80%の症例で臨床的に改善したと報告されている。Low dose broad band UVA については、El-Mofty ら^{101, 102}が 2 つの前向き試験を行っている。Circumscribed morphea を有する 12 例に対して、low dose broad band UVA (20 J/cm²) を 20 回照射したところ、非照射の対照皮疹と比較して治療を行った皮疹は全例改善を認められ、また circumscribed morphea を有する 63 例に対して low dose broad band UVA を 5、10、20 J/cm² で 20 回照射して比較したところ、照射量間で治療効果には差を認めなかったと報告している。なお、この 2 つの試験では 77%で良好な治療効果が得られたとされている。

NBUVB については、UVA1 との前向きオープン無作為化比較対照試験が 1 つ報告されている。Kreuter ら¹⁰³は、限局性強皮症 64 例（circumscribed morphea 50 例、linear scleroderma/limbs 4 例、linear scleroderma/head 4 例、circumscribed morphea/deep variant 2 例、generalized morphea 3 例、年齢 5 - 73 歳、罹病期間 5 ヶ月 - 39 年）を対象として、low dose UVA1 (20 J/cm²)、medium dose UVA1 (50 J/cm²)、NBUVB (Fitzpatrick skin type II は 0.1 J/cm²、Fitzpatrick skin type III は 0.2 J/cm² で開始し、0.1 - 0.2 J/cm² ずつ照射量を上げ、それぞれ最大 1.3 J/cm²、1.5 J/cm² で照射) を週 5 回 8 週間照射し、プロトコルを完遂した 62 例全例において、いずれの治療においても組織学的評価と超音波による評価で有意に改善が見られたと報告している。なお、3 群間の治療効果の比較では、medium dose UVA1 は NBUVB より有意に高い治療効

果を示したが、low dose UVA1 と NBUVB および medium dose UVA1 と low dose UVA1 の間には有意な差はなく、比較的使用しやすい NBUVB は low dose UVA1 と同等の効果があると結論付けられている。

以上より、UVA1、broad band UVA、PUVA、NBUVB はいずれも限局性強皮症、特に circumscribed morphea の治療に有用と考えられる。UVA1 の治療効果が高く、その効果は用量依存性である。しかし、UVA1 は照射できる施設が少なく、また照射時間が 30 - 60 分かかることから、実臨床においては施行するのが難しいのが現状である。一方、NBUVB は機器が普及しており、照射時間も短く、実臨床においてより使用しやすいと考えられるが、臨床データが少なくその有用性については今後の更なる検討が必要である。なお、限局性強皮症では約 50%で抗核抗体が陽性となるが、400 例以上の報告で photosensitivity は 1 例も報告されておらず、光線療法は安全に行える治療と考えられる。

[CQ18] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・光線療法以外で有用な治療はあるか？

推奨文：

イミキモド外用薬、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬、カルシポトリエン外用、インフリキシマブ、イマチニブ、体外循環光療法を治療の選択肢として提案する。

D ペニシラミンと局所光線力学療法は有用性が示されておらず、治療の選択肢として提案できない。

経口カルシトリオールとインターフェロン γ は無作為化二重盲検試験で無効であることが示されており、治療に用いないことを推奨する。

推奨度：イミキモド外用薬：2B、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬：2C、カルシポトリエン外用：2C、インフリキシマブ：2D、イマチニブ：2D、体外循環光療法：2D、D ペニシラミン：2C、局所光線力学療法：1B、経口カルシトリオール：1A、インターフェロン γ ：1A

解説：

限局性強皮症に対する試行的な治療については、イミキモド外用薬、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬、カルシポトリエン外用、インフリキシマブ、イマチニブ、体外循環光療法、D ペニシラミン、局所光線力学療法、経口カルシトリオール、インターフェロン γ 皮下注などが症例集積研究、症例報告、あるいは無作為化二重盲検試験として報告されている。

Dytoc ら¹⁰⁴は、限局性強皮症患者 12 例を対象に 5%イミキモドクリームの効果を検討している。同薬を就寝前に週 3 回外用し、忍容性に応じて外用回数を増やしていくプロトコルで治療を行っているが、全例で治療 6 ヶ月後の時点で硬化、紅斑、色素脱失が改善し、無治療の対照皮疹との比較を行った 2 症例においても治療群で有意な改善が確認され、治療前後で組織学的な比較を行った 4 症例では、炎症と線維化が全例で改善していたと報告されている。また、Campione ら¹⁰⁵は、circumscribed morphea を有する 2 例に対して 5%イミキモドクリームを 5 日間外用後に 2 日間休薬するプロトコルで 16 週間治療したところ、病変は完全に消退したと報告している。

Dytoc ら⁶⁶は、カルシポトリオール水和物とベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合外用薬の有用性を検討した前向きオープン試験を行っている。活動性のある circumscribed morphea 6 例（15 - 59 歳）に対して同薬を 1 日 1 - 2 回外用したところ、3 ヶ月後に 6 例中 5 例で臨床的に改善し、2 例では超音波による評価でも改善が認められたと報告している。

Cunningham ら¹⁰⁶は、活動性のある斑状強皮症あるいは線状強皮症患者 12 例を対象に、1

日2回のカルシポトリエンのODTを3ヶ月行い、紅斑、色素異常、毛細血管拡張、浸潤が有意に改善したと報告している。

Diab ら¹⁰⁷は、66歳のgeneralized morphea患者にインフリキシマブを5 mg/kg/monthで投与し、2回目投与後に皮膚病変の進行が止まり、4回投与後には組織学的に硬化の改善が認められたと報告している。

イマチニブについては3例の報告がある。Moinzadeh ら¹⁰⁸は、PUVA、シクロスポリン、ステロイド全身療法、アザチオプリンなどの治療に抵抗性のgeneralized morphea患者（74歳、罹病期間12ヶ月）に対してイマチニブを200mg/dayで6ヶ月間投与し、治療開始3ヶ月で臨床的評価および超音波での評価で改善が得られたが、治療中止6ヶ月後に再発したと報告している。Inamo ら¹⁰⁹は、generalized morpheaの小児例（3歳）に対してプレドニゾロン1mg/kg/day、メソトレキサート9.5mg/m²/week、イマチニブ235 mg/m²/dayで治療を開始し、プレドニゾロンは3ヶ月で漸減中止、イマチニブは1年で中止、メソトレキサートは4年間継続として加療を行い、治療開始後1年の時点で皮膚硬化の顕著な改善と関節可動域の改善が見られ、全ての治療を中止して1年後の時点で再発はなかったと報告している。Coelho-Macias ら¹¹⁰は、多発皮膚潰瘍を伴うgeneralized morpheaの成人例（50歳、罹病期間10年）に対してイマチニブを12ヶ月間投与し（200mg/dayで3ヶ月、300mg/dayで9ヶ月）、組織学的評価と超音波による評価において皮膚硬化の改善がみられ、皮膚潰瘍も治癒し、関節可動域も改善したと報告している。

体外循環光療法については、3例の報告がある。Cribier ら¹¹¹は、重症の限局性強皮症患者2例に対して同治療を施行したが、generalized morphea患者では治療開始3ヶ月後に末梢血管が確保できなくなり治療を断念したが、linear scleroderma患者については16ヶ月間治療を継続し、皮膚硬化は改善したと報告している。Schlaak ら¹¹²は、治療抵抗性のbullous generalized morpheaに対して、ミコフェノール酸モフェチル2g/dayを投与し、さらに体外循環光療法を施行したところ（2週間ごとに2日連続で施行、6クール終了後より徐々に間隔を延長して継続）、治療開始4週間後より痛みが改善し、10週後には全ての潰瘍が治癒し、その後6ヶ月間は潰瘍の新生はなかったと報告している。

Falanga ら¹¹³は、皮疹が広範囲に及ぶ重症の限局性強皮症患者11例を対象にDペニシラミン2-5 mg/kg/dayの有用性を検討している。11例中7例（64%）において3-6ヶ月で改善が見られ、7例全例で活動性のある皮疹がなくなり、5例では皮膚の軟化が見られ、小児3例中2例では病変部四肢の正常な成長が認められ、関節硬直・拘縮も改善したと報告されている。改善例での投与量は、2-5 mg/kgで、15-53ヶ月であり、1例で腎症候群、別の3例で軽度の可逆性蛋白尿を認めている。なお、Dペニシラミンの有用性に関する比較対照試験はなく、副作用を考慮して現在ではほとんど使用されていない。

Karrer ら¹¹⁴は、他の治療に抵抗性であった限局性強皮症 5 例に対して、 δ -アミノレヴリン酸 (5-aminolaevulinic acid [ALA]) を用いた局所光線力学療法を行っている。3% 5-ALA ゲル外用後に 1-2 回/週で 3-6 ヶ月光線照射を行ったところ、皮膚硬化の改善がみられ、副作用として一過性の色素沈着が認められたと報告されている。一方、Batchelor ら¹¹⁵は、2 つ以上の活動性皮疹を有する成人斑状強皮症 6 例を対象に、単盲検前向き比較試験を行っている。20% 5-ALA クリームを ODT で 5 時間外用した後に光線照射を行う治療を週 1 回で計 6 回行ったところ、治療終了 6 週間後において、臨床的評価では有意な治療効果は確認できず、組織学的には 1 例では改善が認められたが 5 例では改善はなかったと報告している。

Hulshof ら¹¹⁶は、限局性強皮症患者 20 例を対象に 9 ヶ月間カルシトリオール (0.75 $\mu\text{g/day}$ を 6 ヶ月、1.25 $\mu\text{g/day}$ を 3 ヶ月) あるいはプラセボを経口投与し、治療終了後 6 ヶ月間フォローしているが、スキンスコアの改善率は両群で差がなく、コラーゲン代謝にかかわる血清マーカーにも変化はなかったと報告している。

Hunzelmann ら¹¹⁷は、進行性の皮疹を有する 24 例を対象に、インターフェロン- γ 皮下注 (100 mg を 5 日間連日で 2 週間投与、続いて 100 mg を週 1 回で 4 週間投与、その後 18 週間経過観察) による無作為化二重盲検試験を行っているが、病変の大きさ、線維化の程度、I 型コラーゲンの mRNA については治療群と対照群で有意差はなかったが、治療群では新生病変が有意に減少したと報告している。

[CQ19] 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？

推奨文：Linear scleroderma の皮疹の下床の筋攣縮には、抗痙攣薬を選択肢の一つとして提案する。頭頸部の筋攣縮には、ボツリヌス毒素局注を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

限局性強皮症には骨格筋の攣縮を伴う場合がある。これまで7例の報告があるが¹¹⁸⁻¹²²、全例が linear scleroderma (linear scleroderma/limbs 5例、Parry-Romberg 症候群 2例) で、皮疹の下床の骨格筋に皮疹の出現と同時に様々な筋の収縮異常(筋痙攣、筋拘縮、腓返りなど)が出現している。全例で筋電図による評価が行われているが、その異常は dystonia、neuropathy、continuous muscle fiber activity、neuromyotonia、異常なしと多様であり、限局性強皮症における筋攣縮の機序が単一ではないことが推測される。

Taniguchi ら³⁴が報告しているように、linear scleroderma では皮膚生検組織において神経細胞周囲の炎症細胞浸潤が見られるのが特徴であるが、Kumar ら¹²⁰は筋電図で neuromyotonia が確認できた症例において、罹患筋の直上の皮膚病変の組織像において神経周囲の細胞浸潤が認められたと報告している。必ずしも炎症が筋に及んでいない症例でも筋の収縮異常が認められていることから、少なくとも一部の症例においては神経障害が筋症状の主要な要因である可能性が示唆される。

Linear scleroderma における脂肪組織や筋の萎縮が交感神経障害により生じているとする仮説があり、同症において筋病変・神経病変を網羅的調査した研究が行われている。Saad Magalhães ら¹²³は、小児の linear scleroderma 9例 (linear scleroderma/limbs 7例、Parry-Romberg 症候群 2例) を対象に筋電図を調べたところ、皮疹の下床の筋に 8例では筋原性変化 (Parry-Romberg 症候群では2例とも咀嚼筋の筋原性変化)、1例で神経原性変化を認め、四肢の運動神経と感覚神経の伝導速度に関する検討では大腿の深部に病変が及んでいる linear scleroderma 1例において異常が認められたと報告している。これらの症例はいずれも活動性のある皮疹は有しておらず、筋電図所見に関連した筋症状は認められていない。著者らは、linear scleroderma では神経障害による subclinical な二次的筋病変が広汎に存在しており、その一部が稀に筋の収縮異常を引き起こすと推測している。

一方、限局性強皮症に炎症性ミオパチーを合併することがあり、これまでに筋生検により筋炎所見が確認できた炎症性ミオパチーを合併した症例が10例 (linear scleroderma/limbs 4例、circumscribed morphea 2例、linear scleroderma/head 4例) 報告されている¹²⁴⁻¹³¹。筋症状としては、筋力低下、易疲労感、筋萎縮が多いが、10例中1例において筋痙攣が報告されている¹³⁰。したがって、限局性強皮症患者に筋収縮の異常を認めた場合は、直接的な筋傷害がその病態に関与している可能性も考え、検査を進める必要がある。

治療については、抗痙攣薬、ボツリヌス毒素局注の有用性が示唆されている。過去に報

告されている筋の収縮異常を伴った linear scleroderma/limbs 5 例のうち 3 例は抗痙攣薬（フェニトイン 2 例、チザニジン 1 例）が著効したと報告されている^{118, 120, 121}。一方、Parry-Romberg 症候群 2 例については、いずれもボツリヌス毒素の局注により痙攣は良好にコントロール出来たと報告されている^{119, 122}。

Linear scleroderma で活動性の皮疹がある場合、筋の収縮異常は病変が深部にまで及んでいる可能性を示唆するため、ステロイド全身療法や免疫抑制薬の適応を判断する際の参考所見となる可能性がある。筋痙攣に対するステロイド全身療法や免疫抑制薬の治療効果については不明であるが、前述のボツリヌス毒素で良好なコントロールが得られた Parry-Romberg 症候群 2 例のうち 1 例では、ステロイド全身療法とメソトレキサートの併用療法は痙攣には全く無効であったと報告されている¹²²。なお、明らかな筋炎が確認できれば、ステロイド全身療法や免疫抑制薬の適応と考えられるが、上記の 10 症例では、9 例にプレドニゾロン（5- 70mg/day）が投与され 2 例で効果あり、5 例にメソトレキサートが投与され 3 例で効果あり、と報告されている¹²¹。

[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？

推奨文：剣創状強皮症では瘢痕性脱毛が生じるため、毛包の破壊を抑制するために速やかに全身療法を導入することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

剣創状強皮症では、高頻度に脱毛を伴う。この脱毛は炎症と線維化による毛包の破壊が原因であり、進行した症例ではブラシュコ線に沿った線状～帯状の瘢痕性脱毛を生じる。一度破壊されてしまった毛包は再生が期待されないため、頭部に生じた剣創状強皮症で脱毛斑を伴う場合は、早急に全身療法を導入する必要がある。剣創状強皮症の脱毛を対象とした無作為化比較対照試験の報告はないが、*pansclerotic morphea* に対して全身療法を行い、下肢の硬化局面において皮疹の改善に伴い発毛が見られた症例が報告されている¹³²。剣創状強皮症に対する全身療法については、CQ15、CQ16 を参考にステロイド全身療法や免疫抑制療法を行うことが推奨される。

[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？

推奨文：

活動性のある病変には全身療法を行うことを推奨する。

活動性のない病変には理学療法を行うことを選択肢の一つとして提案する。

活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する。

推奨度：全身療法：1D、理学療法：2D、外科的治療：2D

関節周囲に生じた *circumscribed morphea/deep variant*、*linear scleroderma*、*generalized morphea*、*pansclerotic morphea* では、関節の屈曲拘縮・可動域制限を伴う。進行期にこうした症状が出現した場合は、症状の進行を抑制するために全身療法を速やかに導入する必要がある（CQ12 参照）。

一方、既に完成してしまった関節の屈曲拘縮・可動域制限には理学療法を行うことが多くの論文で推奨されている^{2, 17, 133, 134}。*Rudolph* と *Leyden*¹³⁵ は、発症後 6 年が経過して第 3 - 5 指の屈曲拘縮、手関節の橈側偏位、肘関節の高度な可動域制限を伴う小児の *linear scleroderma*（14 歳）に対して、自宅で受動的および能動的ストレッチを 1 日 2 回行ったところ、1 年後には肘関節の可動域は正常となり、手関節と指関節の可動域制限も顕著に改善したと報告している。現時点では理学療法の有用性に対する比較対照試験は行われておらず、その有用性については明らかではないが、同じ線維性疾患である全身性強皮症では指の屈曲拘縮に対する理学療法の有用性が示されている¹³⁶。したがって、限局性強皮症に伴う関節の屈曲拘縮・可動域制限の予防・改善においても、理学療法を積極的に導入すべきと考えられる。

外科的治療については過去に十分検討されておらず、その有用性は明らかではない。しかし、活動性のある病変に対して外科的治療を行うと悪化させる可能性があるため、その適応は慎重に検討する必要がある。なお、*Chazen* ら¹³⁷ は、関節可動域制限に対して筋膜切開や皮膚移植などの外科的治療を行った限局性強皮症患者 7 例について検討し、これらの外科的治療は効果がないか、あるいは関節可動域を悪化させたと報告している。

[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？

推奨文：

疾患活動性が十分落ち着いている顔面・頭部の皮膚病変に対して、整容面の改善のため、外科的治療を選択肢の一つとして提案する。

活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する。

推奨度：2D

解説：

剣創状強皮症や Parry-Romberg 症候群では、整容面の問題から患者は大きな精神的苦痛を負っており、肉体的および精神的に QOL が大きく障害されている。したがって、主に整容面の修復を目標として美容外科的手術が行われる。

Palmero ら¹³⁸は、小児の剣創状強皮症あるいは Parry-Romberg 症候群に対して美容外科手術（自家脂肪注入、Medpor インプラント、骨セメントによる頭蓋形成、遊離真皮皮弁）を施行した 10 例に後向きにアンケート調査を行い、容姿による不幸福感、自信喪失、いじめなどが手術に踏み切った主要因であること、容姿が最も QOL を下げていること、全例が追加手術を検討しており、他の患者にも手術を勧めたいと回答していることを報告している。

整容面の改善度を客観的に評価することは困難であるが、手術の主目的は患者の精神的な苦痛を取り除くことであり、その点からは美容外科手術は有用な治療の選択肢の一つと考えられる。なお、術後に再発する例も報告されており、疾患活動性が十分落ち着いてから手術に踏み切るのが適切と考えられる。

[CQ23] 脳病変に対して有用な治療はあるか？

推奨文：

脳病変によって生じる軽症のてんかん発作には抗てんかん薬を選択肢の一つとして推奨する。

活動性のある脳病変に全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のてんかん発作など中等症以上のてんかんを伴う場合は、ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：抗てんかん薬：1D、ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用：2D

解説：

限局性強皮症において最も高頻度にみられる脳神経症状はてんかんであり、各種抗てんかん薬がてんかん発作の治療に用いられている¹³⁹⁻¹⁴⁹。カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、クロバザム、プレガバリン、ニトラゼパム、ビガバトリン、スルチアム、ラモトリギンなどが使用されており、軽症例では抗てんかん薬は78%の症例において、てんかん発作のコントロールに有用であったと報告されている¹⁵⁰。

全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のてんかん発作には、免疫抑制療法が必要である。最も高頻度で使用されているのは副腎皮質ステロイドで過去の報告例では80%で使用されており、90%の有効率と報告されている^{124, 140, 141, 143-145, 151, 152}。しかし、副腎皮質ステロイド単独で治療されているのは1例のみであり¹¹¹、メソトレキサートを併用した症例が4例^{140, 141, 144, 152}、アザチオプリンを併用した症例が3例^{125, 129, 131}、シクロホスファミドを併用した症例が2例¹⁴⁵、ミコフェノール酸モフェチル¹⁴⁰、インターフェロン- γ ¹⁴³、免疫グロブリン大量静注療法¹⁵¹を併用した症例が1例ずつ報告されている。免疫グロブリン大量静注療法以外では症状の改善がみられたと報告されている^{151, 153}。

持続性部分てんかんに機能的脳半球切除術を施行した1例¹⁵⁴、治療抵抗性のてんかん発作に対して部分皮質切除を施行した2例が報告されており^{151, 155}、いずれも症状の改善がみられたとされている。その他、進行性多巣性白質脳症、脳卒中、末梢神経障害が副腎皮質ステロイドで良好にコントロールできた症例が報告されている¹⁵⁶⁻¹⁵⁸。また、不全片麻痺については、1例はステロイドパルスが有効、1例はステロイドパルスと免疫グロブリン大量静注療法が無効であったと報告されている^{151, 159}。再発性頭痛や脳神経病変に対して副腎皮質ステロイド、メソトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルが有効であった症例が報告されている^{140, 141, 160, 161}。また、抗けいれん薬や抗うつ薬が症状の軽減に有効であったという報告もある^{142, 162, 163}。視神経乳頭炎に対して、副腎皮質ステロイドやアザチオプリンが無効であった症例の報告がある¹⁴³。脳血管炎が1例で報告されているが、MMFで改善し

ている¹⁶⁰⁾。

以上より、脳病変によって生じる軽症のてんかん発作には抗てんかん薬が有用であり、全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のてんかん発作など中等症以上のてんかんには、ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用が有用であると考えられる。

文献

- [1] Tuffanelli DL, Winkelmann RK: Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. Arch Dermatol 1961, 84:359-71. (レベルV)
- [2] Peterson LS, Nelson AM, Su WP: Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995, 70:1068-76. (レベルV)
- [3] Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006, 18:606-13. (レベルV)
- [4] Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, Cuttica R, Higgins GC, Van Suijlekom-Smit LW, Moore TL, Lindsley C, Garcia-Consuegra J, Esteves Hilário MO, Lepore L, Silva CA, Machado C, Garay SM, Uziel Y, Martini G, Foeldvari I, Peserico A, Woo P, Harper J, (PRES) JSWGotPRES: Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology (Oxford) 2006, 45:614-20. (レベルV)
- [5] Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE: The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. J Rheumatol 1997, 24:73-80. (レベルV)
- [6] Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R: Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. Eur J Dermatol 2003, 13:171-6. (レベルV)
- [7] Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT: Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. Arch Dermatol 2009, 145:545-50. (レベルV)
- [8] Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS: Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol 2008, 59:385-96. (レベルV)
- [9] Weibel L, Harper JI: Linear morphoea follows Blaschko's lines. Br J Dermatol 2008, 159:175-81. (レベルV)
- [10] 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, 31:567-71. (レベルV)
- [11] Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K: Antigen specificity of antihistone antibodies in localized scleroderma. Arch Dermatol 1994, 130:1273-7. (レベルV)
- [12] Mayes MD: Classification and epidemiology of scleroderma. Semin Cutan Med Surg 1998, 17:22-6. (レベルV)

- [13] Tuffanelli DL: Localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998, 17:27-33. (レベル V)
- [14] Salmon-Ehr V, Eschard C, Kalis B: [Morphea: classification and management]. *Ann Dermatol Venereol* 1998, 125:283-90. (レベル V)
- [15] Vierra E, Cunningham BB: Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999, 18:210-25. (レベル V)
- [16] Hawk A, English JC: Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001, 20:27-37. (レベル V)
- [17] Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D: Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006, 24:374-92. (レベル V) [18] Bielsa I, Ariza A: Deep morphea. *Semin Cutan Med Surg* 2007, 26:90-5. (レベル V) [19] Kencka D, Blaszczyk M, Jabłońska S: Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology* 1995, 190:203-6. (レベル V)
- [20] Jablonska S, Blaszczyk M: Is superficial morphea synonymous with atrophoderma Pasini-Pierini? *J Am Acad Dermatol* 2004, 50:979-80; author reply 80. (レベル V)
- [21] McNiff JM, Glusac EJ, Lazova RZ, Carroll CB: Morphea limited to the superficial reticular dermis: an underrecognized histologic phenomenon. *Am J Dermatopathol* 1999, 21:315-9. (レベル V)
- [22] Sawamura D, Yaguchi T, Hashimoto I, Nomura K, Konta R, Umeki K: Coexistence of generalized morphea with histological changes in lichen sclerosus et atrophicus and lichen planus. *J Dermatol* 1998, 25:409-11. (レベル V)
- [23] Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ: Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol* 1980, 3:271-9. (レベル V)
- [24] Shono S, Imura M, Ota M, Osaku A, Shinomiya S, Toda K: Lichen sclerosus et atrophicus, morphea, and coexistence of both diseases. Histological studies using lectins. *Arch Dermatol* 1991, 127:1352-6. (レベル V)
- [25] Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F: Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. *Br J Dermatol* 2000, 143:598-603. (レベル V)
- [26] Patterson JA, Ackerman AB: Lichen sclerosus et atrophicus is not related to morphea. A clinical and histologic study of 24 patients in whom both conditions were reputed to be present simultaneously. *Am J Dermatopathol* 1984, 6:323-35. (レベル V)

- [27] Kowalewski C, Kozłowska A, Górská M, Woźniak K, Krajewski M, Błaszczuk M, Jabłońska S: Alterations of basement membrane zone and cutaneous microvasculature in morphea and extragenital lichen sclerosus. *Am J Dermatopathol* 2005, 27:489-96. (レベル V)
- [28] Trattner A, David M, Sandbank M: Bullous morphea: a distinct entity? *Am J Dermatopathol* 1994, 16:414-7. (レベル V)
- [29] Diaz-Perez JL, Connolly SM, Winkelmann RK: Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol* 1980, 116:169-73. (レベル V)
- [30] Maragh SH, Davis MD, Bruce AJ, Nelson AM: Disabling pansclerotic morphea: clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53:S115-9. (レベル V)
- [31] Ferrandiz C, Henkes J, González J, Peyri J: [Incapacitating pansclerotic morphea in childhood]. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1981, 9:377-82. (レベル V)
- [32] Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, Patrone P, Stinco G: Squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol* 2001, 144:417-9. (レベル V)
- [33] Wollina U, Buslau M, Weyers W: Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol* 2002, 19:151-4. (レベル V)
- [34] Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Yanaba K, Sato S: Histological features of localized scleroderma 'en coup de sabre': a study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28:1805-10. (レベル V)
- [35] Falanga V, Medsger TA, Reichlin M: Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol* 1987, 123:350-3. (レベル V)
- [36] Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebora A: Antihistone antibodies in scleroderma. *Dermatology* 1995, 191:16-8. (レベル V)
- [37] Takehara K, Sato S: Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44:274-9. (レベル V)
- [38] Zachariae H, Halkier-Sørensen L, Heickendorff L: Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 1989, 69:66-70. (レベル V)
- [39] Kikuchi K, Sato S, Kadono T, Ihn H, Takehara K: Serum concentration of procollagen type I carboxyterminal propeptide in localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1994,

130:1269-72. (レベルV)

[40] Person JR, Su WP: Subcutaneous morphoea: a clinical study of sixteen cases. *Br J Dermatol* 1979, 100:371-80. (レベルV)

[41] Bielsa I, Cid M, Herrero C, Cardellach F: [Generalized morphea: systemic aspects of a skin disease. Description of 12 cases and review of the literature]. *Med Clin (Barc)* 1985, 85:171-4. (レベルV)

[42] Hasegawa M, Fujimoto M, Hayakawa I, Matsushita T, Nishijima C, Yamazaki M, Takehara K, Sato S: Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with localized scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24:19-24. (レベルV)

[43] Uziel Y, Krafchik BR, Feldman B, Silverman ED, Rubin LA, Laxer RM: Serum levels of soluble interleukin-2 receptor. A marker of disease activity in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37:898-901. (レベルV)

[44] Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K: Clinical significance of serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with localized scleroderma. *Br J Dermatol* 1996, 134:843-7. (レベルV)

[45] Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, Horger M: Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology* 2011, 260:817-24. (レベルV)

[46] Moore TL, Vij S, Murray AK, Bhushan M, Griffiths CE, Herrick AL: Pilot study of dual-wavelength (532 and 633 nm) laser Doppler imaging and infrared thermography of morphoea. *Br J Dermatol* 2009, 160:864-7. (レベルV)

[47] Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L: Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65:942-8. (レベルV)

[48] Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, Rudiger A, Denton CP, Zulian F, Woo P, Harper JJ: Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 2007, 56:3489-95. (レベルV)

[49] Shaw LJ, Shipley J, Newell EL, Harris N, Clinch JG, Lovell CR: Scanning laser Doppler imaging may predict disease progression of localized scleroderma in children and young adults. *Br J Dermatol* 2013, 169:152-5. (レベルV)

[50] Cosnes A, Anglade MC, Revuz J, Radier C: Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2003, 148:724-9. (レベルV)

[51] Li SC, Liebling MS, Haines KA: Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:1316-9. (レベルV)

- [52] Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S: Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol* 2003, 30:1997-2004. (レベルV)
- [53] Dumford K, Anderson JC: CT and MRI findings in sclerodermatous chronic graft vs. host disease. *Clin Imaging* 2001, 25:138-40. (レベルV)
- [54] Saxton-Daniels S, Jacobe HT: An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol* 2010, 146:1044-5. (レベルV)
- [55] Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O'Brien C, Pope E: Relapse after systemic treatment in paediatric morphoea. *Br J Dermatol* 2012, 166:443-5. (レベルV)
- [56] Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, Marcoux D, Hatami A, Haddad E, Powell J: Short- and long-term outcome of linear morphoea in children. *Br J Dermatol* 2013, 169:1265-71. (レベルV)
- [57] Tollefson MM, Witman PM: En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56:257-63. (レベルV)
- [58] Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, Alpighiani MG, Alessio M, Paradisi M, Woo P, Zulian F, (PRES) JSWGotPRES: Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol* 2007, 91:1311-4. (レベルV)
- [59] Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K: Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:771-4. (レベルV)
- [60] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Rowell N, Wollheim F: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988, 15:202-5. (レベルV)
- [61] Fett N, Werth VP: Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64:217-28; quiz 29-30. (レベルV)
- [62] Soma Y, Tamaki T, Kikuchi K, Abe M, Igarashi A, Takehara K, Ishibashi Y: Coexistence of morphea and systemic sclerosis. *Dermatology* 1993, 186:103-5. (レベルV)
- [63] Yamakage A, Ishikawa H: Generalized morphea-like scleroderma occurring in people exposed to organic solvents. *Dermatologica* 1982, 165:186-93. (レベルV)
- [64] Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco Daza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R: Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002, 16:361-6. (レベルV)

- [65] Martini G, Murray KJ, Howell KJ, Harper J, Atherton D, Woo P, Zulian F, Black CM: Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41:1178-82. (レベルV)
- [66] Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT: First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol* 2007, 157:615-8. (レベルV)
- [67] Sapadin AN, Fleischmajer R: Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002, 138:99-105. (レベルV)
- [68] Fett N, Werth VP: Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64:231-42; quiz 43-4. (レベルV)
- [69] Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM: Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2009, 10:181-7. (レベルII)
- [70] Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, Gregoriou S, Katsambas A: Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol* 2008, 35:712-8. (レベルV)
- [71] Mancuso G, Berdondini RM: Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol* 2003, 13:590-2. (レベルIII)
- [72] Mancuso G, Berdondini RM: Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005, 152:180-2. (レベルIII)
- [73] Cantisani C, Miraglia E, Richetta AG, Mattozzi C, Calvieri S: Generalized morphea successfully treated with tacrolimus 0.1% ointment. *J Drugs Dermatol* 2013, 12:14-5. (レベルV)
- [74] Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S: Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol* 1994, 130:663-4. (レベルV)
- [75] Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, Alessio M, La Torre F, Podda RA, Gerloni V, Cutrone M, Belloni-Fortina A, Paradisi M, Martino S, Perilongo G: Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011, 63:1998-2006. (レベルII)
- [76] Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM: Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39:220-5. (レベルV)