

## 限局性強皮症の診断基準と重症度基準の作成

|       |              |                               |
|-------|--------------|-------------------------------|
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b>  | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授               |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授            |
| 研究分担者 | <b>石川 治</b>  | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授          |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b>  | 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 准教授 |
| 研究分担者 | <b>竹原和彦</b>  | 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 | <b>長谷川稔</b>  | 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 | <b>山本俊幸</b>  | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授             |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授             |
| 協力者   | <b>冲山奈緒子</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 講師               |
| 協力者   | <b>渡辺 玲</b>  | 筑波大学医学医療系皮膚科 講師               |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b>  | 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授  |

### 研究要旨

限局性強皮症は、皮膚およびその下床の硬化性変化を来す疾患であり、根治的療法は存在しない。本症は小児に好発し、四肢の成長障害や機能障害をきたし、また顔面などに剣創状の病変を形成することも多く、整容的にも大きな問題を生じる疾患であり、QOLを大きく障害する。そのため、本症の適格な診断と重症度の把握は重要である。前年度までに本疾患の診断基準と重症度分類を作成したので、その内容をさらに検討した上で公表を行った。

#### A. 研究目的

限局性強皮症は、皮膚およびその下床(皮下、筋、骨)の硬化性変化を来す疾患である。本症は、全身性強皮症とは異なる疾患単位であり、レイノー現象などの循環障害はともなわず、間質性肺炎、逆流性食道炎、肺高血圧、腎クリーゼなどの内臓病変も出現しない。本症は小児に好発し、しばしば四肢の成長障害・機能障害を生じることその後の人生において大きな問題となる。また顔面や頭部に剣創状の病変を形成することも多く、整容的にもきわめて深刻な問題を生

じる疾患である。このように、本症の存在は生命予後には直接関わらないものの、生活の質(QOL)を大きく障害する疾患であり、指定難病として診療されることが望ましいと考えられる。

限局性強皮症の病因は不明であるが、抗核抗体、抗ヒストン抗体、抗1本鎖DNA抗体、リウマチ因子などの自己抗体が高率に出現することから、自己免疫的な機序が発症に関与すると推定されており、皮膚およびその下床を標的とした臓器特異的自己免疫疾患とする考え方が中心となっているが、本症の発症の詳細なメカニズムは不明のま

までである。発症の場を決める因子のひとつとして、線状強皮症では多くの例がBlaschko線に沿うことが示されており(1)、これは発生期のモザイクなどに由来する部位特異的な異常が発症に関与していることを示唆している可能性がある。しかしながら、本症の発症機序はいまだに不明であり、今後も厚労省研究班により疫学、病因・病態、治療法についての研究が求められている。

限局性強皮症の診断基準は国内外で明確に定められたものはない。しかしながら、本症を正確に診断し、またその重症度を把握するために、診断基準の作成と重症度の基準の設定が不可欠である。このため、新しく診断基準と重症度基準を作成することとし、このたび公表を行った。

## B. 研究方法

過去の国内外の文献を渉猟し、それらを参考にして、限局性強皮症の診断基準と重症度基準を作成した。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

## C. 研究結果

限局性強皮症の診断基準について、以下のとおりに作成し、公表した。

### 限局性強皮症の診断基準

- ・境界明瞭な皮膚硬化局面がある
- ・病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある

- ・以下の疾患を除外できる(ただし、合併している場合を除く)

全身性強皮症、びまん性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、(肥厚性)癬痕、硬化性脂肪織炎

重症度分類については、以下に示す案を作成した。

### 限局性強皮症の重症度基準

各点数を合計して2点以上のものを重症とする

- ・筋病変をともなうもの(画像診断あるいは血清筋酵素上昇) 2点
- ・関節拘縮による機能障害をともなうもの 2点
- ・患肢の成長障害をともなうもの 2点
- ・中枢神経障害をともなうもの 2点
- ・脳血管障害をともなうもの 2点
- ・皮疹が多発しているもの\* 1点
- ・顔面・頭部に線状皮疹(剣創状)をともなうもの 1点
- ・皮疹の新生または拡大がみられるもの 1点

\*皮疹の多発とは次のように定義する

- ・3cm以上の皮疹が4個以上認められるもの
- ・全身を頭頸部、左・右上肢、体幹前面・後面、左・右下肢の7箇所に分けた場合、その2つ以上の部位に皮疹が分布しているもの

## D. 考案

限局性強皮症は、全身性強皮症とは異なる疾患単位であり、また他の線維化を来す

疾患とも明確に区別される。それを反映できる診断基準の作成を目指した。

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。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、これは重症度分類にも反映されている。

限局性強皮症では皮疹が多発することも問題となる。Christiansonらは、両側性、対称性に斑状皮疹が多発したものを *generalized morphea* とした(2)。後に、Falangaらは、斑状皮疹のみが5個以上存在し、両側性で融合傾向のあるものと定義し(3)、またSatoらは、長径3 cm以上の皮疹を4個以上有し、身体を頭頸部、左右上下肢、

胸腹部、背部の7部位に分類した場合の2部位以上に分布するものと定義している(4)。このような、皮疹が多発する場合もQOLを著しく障害することから、重症例としての認識が必要となる。

限局性強皮症は、通常臓器病変をとまわらないが、下床の組織に異常をとまなう場合があり、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

前年度までに作成した限局性強皮症の診断基準および重症度基準をさらに検討し、公表を行った(5)。

## 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. 限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会 限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 日皮会誌 126:2039-2067, 2016

## **G. 研究発表**

### 1. 論文発表

限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会 限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 日皮会誌 126:2039-2067, 2016

### 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