

マルホ皮膚科セミナー

2011年7月7日放送

第74回日本皮膚科学会東部支部学術大会②教育講演4

「限局性強皮症の臨床症状と治療」

熊本大学大学院 皮膚病態治療再建学教授

尹 浩信

はじめに

限局性強皮症は、皮膚およびその下床、すなわち皮下脂肪織、筋、骨に線維性硬化性変化をきたす疾患で、自己免疫疾患と考えられています。小児から高齢者まで生じますが、特に小児から若年者に発症するケースが多く、小児から若年者に発症する場合成長障害や機能障害が問題となるため、早期診断後積極的治療が必要となることが多い点が重要です。

限局性強皮症の皮疹

皮疹の形状から斑状強皮症と線状強皮症に分類され、線状強皮症の特殊型として顔面・頭頸部に生じた場合は刀傷に似ているとの理由から剣創状強皮症と呼ばれます。また多部位に多発する場合汎発性斑状強皮症と診断されます。汎発性斑状強皮症の定義は従来明確ではありませんでしたが、その免疫学的異常を伴いやすい観点より、皮疹の形態に関わらず、径3cm以上の皮疹が4個以上認められ、かつ全身を頭頸部、右上肢、左上肢、体幹前面、体幹後面、右上肢、左上肢の7カ所に分けた場合2つ以上の部位に皮疹が分布しているものと近年定義されました。

限局性強皮症の皮疹は多様で、明らかに皮膚硬化と認識される場合もありますが、浸潤を伴う局面あるいは陥凹局面として認識される場合も多く、またその色調も典型的なライラックリングと呼ばれる紅斑を伴うものは少なく、褐色や白色を呈する場合も多いのが特徴です。特殊な場合は半米粒大程度の白色萎縮性局面が多発し、別名 white spot disease と呼ばれる滴状強皮症も存在します。

線状強皮症は四肢に生じることが多く、関節にまたがって皮疹が生じると関節可動域の低下を伴い、また小児に生じれば成長障害を伴います。前述しましたが、線状強皮症

の特殊型として顔面・頭頸部に生じた場合は剣創状強皮症と呼ばれますが、この場合でんかんなどの神経学的異常を伴ったり、眼瞼に及ぶ場合は眼瞼筋萎縮による閉眼困難などを伴う点が問題です。

検査

血液検査として重要なものは、筋病変を生じるためCK、アルドラーゼ、ミオグロビンなどの筋原性酵素、活動性を反映するともいわれている IgG、血沈、また免疫学的異常として抗核抗体、抗1本鎖DNA抗体、抗ヒストン抗体、リウマチ因子、LE細胞、抗ミトコンドリア抗体、抗リン脂質抗体、可溶性IL-2受容体値などの検査が必要です。中でも抗1本鎖DNA抗体、抗ヒストン抗体、可溶性IL-2受容体値は限局性強皮症の重症度、活動性を反映することが知られているため重要です。その他骨レントゲン検査、CTやMRIなどの画像検査や顔面・頭頸部に生じた場合は脳波や眼科的検査も必要です。また自己免疫疾患であるため他の自己免疫疾患の合併も多く、慢性甲状腺炎、白斑や脱毛症などの皮膚の自己免疫疾患、抗リン脂質抗体症候群、全身性エリテマトーデスや全身性強皮症の合併も念頭に置き精査を進めます。

治療

限局性強皮症の治療の基本は外用療法で特にステロイド外用剤が中心となりますが、適切なクラスでないと効果がないという点が重要です。その他外用剤としてはタクロリムス ODT の有用性も知られていますし、欧米では imiquimod の有効性が報告されていま

検査

血液検査

CK、アルドラーゼ、ミオグロビン
IgG、血沈
抗核抗体、抗ssDNA抗体、抗ヒストン抗体
可溶性IL-2 receptor値
(リウマチ因子、LE細胞、抗ミトコンドリア抗体、
抗リン脂質抗体)

骨Xp

CT、MRI

脳波

眼科的検査

限局性強皮症の随伴症状・合併症

皮膚以外の病変—皮膚とその下床を冒す疾患

・**神経学的異常** 剣創状強皮症

脳波異常、石灰化、萎縮、血管奇形

てんかん、頭痛、めまい、片麻痺、学習障害

・**眼科的異常** 剣創状強皮症、眼瞼上に病変のある場合

眼瞼筋の萎縮による障害(閉眼困難)

他の自己免疫疾患の合併—自己免疫疾患

甲状腺炎

皮膚の自己免疫疾患(白斑、脱毛症)

抗リン脂質抗体症候群

全身性エリテマトーデス

全身性強皮症

限局性強皮症の治療

基本的には外用療法

副腎皮質ステロイド

適切なクラスでないと効果がない

タクロリムス(ODT)

(欧米ではimiquimod有効と報告)

光線療法(PUVA, UVA1, narrow band UVB)

外科的療法(特に剣創状強皮症に対して)

す。また PUVA 療法、UVA1 や narrow band UVB などの紫外線療法も一般的に行なわれています。また剣創状強皮症の場合は、整容面から病勢が落ち着いたことを確認後病変部の切除を行なう場合もあります。

内服療法

内服療法として副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬の内服が行なわれます。

安易なステロイド薬内服は避けるべきであると考えますが、必要な症例に必要な量を投与することが重要です。限局性強皮症に対するステロイド薬内服治療の適応は 1. 臨床的に炎症所見が強く、急速に拡大している場合 2. 機能障害を伴っているか、将来的に機能障害が懸念される場合 3. 将来的に成長障害が懸念される場合 4. 筋病変を伴い、抗 1 本鎖 DNA 抗体が高値を示す場合と考えられています。すなわち、四肢の線状強皮症が下床まで冒す例で病勢のある場合、ステロイド薬内服治療を考慮すべきであると考えます。このような症例では、四肢の長さや太さの差が生じるという成長障害や関節可動域制限などの機能障害を高率に來たし、整容的な問題も大きく、QOL が強く障害され、関節上に皮疹が存在する場合関節可動域制限をきたしやすく、またこれらの変化は不可逆的であるため、早期に十分量のステロイド薬内服治療を行なうべきであると考えられます。欧米でもステロイド薬内服治療の有効性が報告され、1 日 0.5~1mg/kg 程度の投与が有効であると報告されています。

「限局性強皮症に対するステロイド内服治療」

1. 臨床的に炎症所見が強く、急速に拡大している。
急速に進行・拡大している例
2. 機能障害を伴っているか、あるいは**将来的に**機能障害が懸念される。
四肢の深部まで病変の及ぶ早期(小児)例、重症例
3. **将来的に成長障害**が懸念される。
四肢の深部まで病変の及ぶ小児例
4. 筋病変を伴い、抗 1 本鎖 DNA 抗体が高値を示す。
四肢の深部まで病変の及ぶ、activeな例

「限局性強皮症に対するステロイド内服治療」

四肢(特に下肢)の線状強皮症が下床まで冒す例で病勢のある場合、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。

このような例では、成長障害(長さ、太さの差)、機能障害(関節可動域制限)を高率に來たし、整容的な問題も大きく、QOL が強く障害される。また関節上に皮疹が存在する場合関節可動域制限をきたしやすい。

これらの変化は**不可逆的**である。
(病勢は収まっても、回復はしない)

限局性強皮症に対する全身治療

- Joly et al. Arch Dermatol 130: 663-5, 1995
限局性強皮症重症例に対する**経口ステロイド**
17例にPrednisone 0.5-1 mg/kg/日
- Marieke et al. J Am Acad Dermatol 39: 220-5, 1998
Widespread morpheaに対する**低用量MTX**
9例にMTX 15 mg/週
- Uziel et al. J Pediatr 136: 91-5, 2000
ステロイドパルス+MTX
10例の小児限局性強皮症に、月1回メチルプレドニゾンパルス + MTX 0.3-0.6mg/kg/週
- Kreuter et al. Arch Dermatol 141: 847-52, 2005
ステロイドパルス+MTX
15例の限局性強皮症重症例に月1回メチルプレドニゾンパルス + MTX 15mg/週投与
- Pierchalla et al. Hautarzt 61: 834-6, 2010
ステロイドパルス+MTX
月1回メチルプレドニゾンパルス + MTX 15mg/週投与

免疫抑制薬の使用

免疫抑制薬の使用に関しては、私自身経験はありませんが、欧米ではメソトレキセート低容量療法、あるいは月1回のメチルプレドニゾンパルス療法に加えてメソトレキセート低容量療法を行なう治療が有効であると報告されています。シクロスポリン内服療法あるいはシクロスポリン内服に加えてメソトレキセート低容量療法による維持療法が有効であるとの報告もあります。

本邦では腎移植後に用いられる免疫抑制薬である mycophenolate mofetile がメソトレキセート治療抵抗性の症例に対して有効であったという報告や種々の治療に抵抗性であった症例に infliximab あるいは imatinib が有効であったとの報告があります。ステロイド薬内服療法で効果が得られない症例ではこれらの治療を試みる必要があると考えられます。

冒頭でも述べましたが、限局性強皮症は小児から若年者に発症する 경우가多く、成長障害や機能障害が問題となるため、早期診断後積極的治療が必要となることが多い点が重要です。安易なステロイド薬等の内服は避けるべきであると考えますが、正しい診断の後必要な症例に必要な量の副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬の内服が行なわれる必要があります。

今回のお話が皆様の日常診療に役立てば幸いです。

限局性強皮症に対する全身治療

- Wwibel et al. *Pediatric Rheumatol* 155: 1013-20, 2006
ステロイド+MTX
34例の限局性強皮症に、月1回メチルプレドニゾンパルス 後
ステロイド内服+ MTX 内服
- Strauss et al. *Br J Dermatol* 150: 790-2, 2004
シクロスポリン内服
- Crespo et al. *Pediatr Dermatol* 26: 118-20, 2009
シクロスポリン内服+MTXにて維持療法
- Martini et al. *Rheumatology* 48: 1410-3, 2009
mycophenolate mofetil (MMF)
MTX治療抵抗性限局性強皮症患者にMMF有効
- Diab et al. *Arch Dermatol* 146: 601-4, 2010
治療抵抗性限局性強皮症患者に infliximab 有効
- Moinzadeh et al. *J Am Acad Dermatol* 63: 102-4, 2010
imatinib 有効