

創傷・熱傷ガイドライン委員会報告—4： 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン

藤本 学	浅野善英	石井貴之	小川文秀	川上民裕	小寺雅也
安部正敏	爲政大幾	伊藤孝明	井上雄二	今福信一	入澤亮吉
大塚正樹	大塚幹夫	門野岳史	川口雅一	久木野竜一	幸野 健
境 恵祐	高原正和	谷岡未樹	中西健史	中村泰大	橋本 彰
長谷川稔	林 昌浩	藤原 浩	前川武雄	松尾光馬	間所直樹
山崎 修	吉野雄一郎	レパヴー・アンドレ		立花隆夫	尹 浩信

1) 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン策定の背景

ガイドラインは、「特定の臨床状況において、適切な判断を行うために、医療者と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」である。膠原病や血管炎は様々な診療科の関与する疾患であるが、皮膚病変の評価および皮膚潰瘍の治療は皮膚科医が中心的な役割を果たしている。日本皮膚科学会では皮膚科の臨床現場に即するよう膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療に重点を置いた診療ガイドラインを作成した。膠原病や血管炎にともなう皮膚潰瘍は、全身性強皮症を代表に全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚筋炎、関節リウマチから、各種血管炎や抗リン脂質抗体症候群まで多種の疾患を背景として生じる。したがって、本ガイドラインを作成するにあたり、これら各々の疾患に応じた診断・治療アプローチが必要と考え、全身性強皮症、SLE、皮膚筋炎、関節リウマチ、血管炎、抗リン脂質抗体症候群についてそれぞれのアルゴリズムと Clinical question (CQ) を作成した。ただし、SLE と皮膚筋炎は CQ については同一項にまとめてある。本ガイドラインの目標は、臨床決断を支援する推奨をエビデンスに基づいて系統的に示すことにより、膠原病・血管炎潰瘍に対する診療の質を向上させるツールとして機能させることである。

2) 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドラインの位置付け

創傷・熱傷ガイドライン委員会 (表 1) は日本皮膚科

所属は表 1 を参照

学会理事会より委嘱された委員により構成され、2008 年 10 月より数回におよぶ委員会および書面審議を行い、日本皮膚科学会の学術委員会、理事会の意見を加味して膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドラインを策定した。本ガイドラインは現時点における本邦での各種皮膚潰瘍治療の標準を示すものであるが、患者においては、基礎疾患の違い、症状の程度の違い、あるいは、合併症などの個々の背景の多様性が存在することから、診療に当たる医師が患者とともに治療方針を決定すべきものであり、その診療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めるものではない。また、裁判等に引用される性質のものでもない。

3) 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用はすべて日本皮膚科学会が負担しており、特定の団体・企業、製薬会社などから支援を受けてはいない。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発などに関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。これ以外に各委員は、本ガイドライン策定に当たって明らかにすべき利益相反はない。

4) エビデンスの収集

使用したデータベース：Medline, PubMed, 医学中央雑誌 Web, ALL EBM Reviews のうち Cochrane, database systematic reviews, および、各自ハンドサーチのものも加えた。

検索期間：1980 年 1 月から 2008 年 12 月までに検索可能であった文献を検索した。また、重要な最新の文献は適宜追加した。

採択基準：ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial : RCT) のシステマティック・レビュー、

表 1 創傷・熱傷ガイドライン委員会（下線は各代表委員を示す）

委員 長：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） 副委員長：立花隆夫（大阪赤十字病院皮膚科部長）	
創傷一般	井上雄二（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） 長谷川稔（金沢大学大学院医学系研究科血管新生結合組織代謝学講師） 前川武雄（自治医科大学医学部皮膚科学助教） レバヴァー・アンドレ（いちげ皮フ科クリニック）
褥 瘡	今福信一（福岡大学医学部皮膚科学教室准教授） 入澤亮吉（東京医科大学皮膚科学講座助教） 大塚正樹（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野助教） 門野岳史（東京大学大学院医学系研究科皮膚科准教授） <u>立花隆夫（大阪赤十字病院皮膚科部長）</u> 藤原 浩（新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野准教授）
糖尿病性潰瘍	安部正敏（群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講師） <u>爲政大幾（関西医科大学皮膚科学講座准教授）</u> 中西健史（大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学講師） 松尾光馬（東京慈恵会医科大学皮膚科学講座講師） 山崎 修（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野講師）
膠原病・血管炎	浅野善英（東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学講師） 石井貴之（金沢大学大学院医学系研究科血管新生結合組織代謝学助教） 小川文秀（長崎大学病院皮膚科・アレルギー科講師） 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科学教室准教授） 小寺雅也（社会保険中京病院皮膚科医長） <u>藤本 学（金沢大学大学院医学系研究科血管新生結合組織代謝学准教授）</u>
下腿潰瘍・下肢静脈瘤	<u>伊藤孝明（兵庫医科大学皮膚科学教室講師）</u> 久木野竜一（NTT 東日本関東病院皮膚科医長） 高原正和（九州大学大学院医学研究院臨床医学部門外科学講座皮膚科学分野講師） 谷岡末樹（京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座講師） 中村泰大（筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻皮膚病態医学分野講師）
熱 傷	大塚幹夫（福島県立医科大学医学部皮膚科学講座准教授） 川口雅一（山形大学医学部情報構造統御学講座皮膚科学分野講師） 境 恵祐（熊本大学医学部附属病院高次救急集中治療部助教） 橋本 彰（東北大学大学院医学系研究科（神経・感覚器病態）皮膚科学分野助教） 林 昌浩（山形大学医学部情報構造統御学講座皮膚科学分野講師） 間所直樹（マツダ株式会社マツダ病院皮膚科部長） <u>吉野雄一郎（熊本赤十字病院皮膚科部長）</u>
EBM 担当	幸野 健（日本医科大学皮膚科学講座准教授）

個々の RCT の論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、症例対照研究などの論文を採用した。さらに、症例集積研究の論文も一部参考としたが、基礎的実験の文献は除外した。

- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究・横断研究）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

5) エビデンスレベルと推奨度決定基準

以下に示す、日本皮膚科学会編皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインに採用されている基準を参考にした。

●エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験（統計処理のある前後比較試験を含む）

●推奨度の分類

- A：行うよう強く推奨する（少なくとも1つ以上の有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがある）
- B：行うよう推奨する（少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質のレベル IV のエビデンスがある）
- C1：良質な根拠はないが、選択肢の1つとして推奨する（質の劣る III～IV，良質な複数の V，あるいは委

員会が認める VI のエビデンスがある)

C2：十分な根拠がないので（現時点では）推奨できない（有効のエビデンスがない，あるいは無効であるエビデンスがある）

D：行わないよう推奨する（無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

なお，本文中の推奨度が必ずしも上記に一致しないものがある．国際的にも本症診療に関するエビデンスが不足している状況，また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し，さらに実用性を勘案し，（エビデンスレベルを示した上で）委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである．

6) 公表前のレビュー

ガイドラインの公開に先立ち，2008年から2011年の日本皮膚科学会総会において，毎年成果を発表すると共に学会員からの意見を求め，必要に応じて修正を行った．また，ガイドラインの一般的な利用者と考えられる代議員に配布して意見聴取と集約を行い，その結果を反映させた．

7) 更新計画

本ガイドラインは3ないし5年を目途に更新する予定である．ただし，部分的更新が必要になった場合は，適宜，日本皮膚科学会ホームページ上に掲載する．

8) 用語の定義

本ガイドラインでは，本邦の総説および教科書での記載を基に，ガイドライン中で使用する用語を以下の通り定義した．また，一部は日本褥瘡学会用語委員会（委員長：立花隆夫）の用語集より引用し，ガイドライン内での統一性を考慮した．

【外用薬】皮膚を通して，あるいは皮膚病巣に直接加える局所治療に用いる薬剤であり，基剤に各種の主剤を配合して使用するものをいう．

【ドレッシング材】創における湿潤環境形成を目的とした近代的な創傷被覆材をいい，従来の滅菌ガーゼは除く．

【創傷被覆材】創傷被覆材は，ドレッシング材（近代的な創傷被覆材）とガーゼなどの医療材料（古典的な創傷被覆材）に大別される．前者は，湿潤環境を維持して創傷治癒に最適な環境を提供する医療材料であり，創傷の状態や滲出液の量によって使い分ける必要

がある．後者は滲出液が少ない場合，創が乾燥し湿潤環境を維持できない．創傷を被覆することにより湿潤環境を維持して創傷治癒に最適な環境を提供する，従来のガーゼ以外の医療材料を創傷被覆材あるいはドレッシング材と呼称することもある．

【外科的治療】手術療法と麻酔薬を用いて行う外科的デブリードマンなどの観血的処置をいう．

【デブリードマン】死滅した組織，成長因子などの創傷治癒促進因子の刺激に応答しなくなった老化した細胞，異物，およびこれらにしばしば伴う細菌感染巣を除去して創を清浄化する治療行為．①閉塞性ドレッシングを用いて自己融解作用を利用する方法，②機械的方法（wet-to-dry dressing 法，高压洗浄，水治療法，超音波洗浄など），③蛋白分解酵素による方法，④外科的方法，⑤ウジによる生物学的方法などがある．

【閉塞性ドレッシング】創を乾燥させないで moist wound healing を期待する被覆法すべてを閉塞性ドレッシングと呼称しており，従来のガーゼドレッシング以外の近代的な創傷被覆材を用いたドレッシングの総称である．

【wound bed preparation（創面環境調整）】創傷の治癒を促進するため，創面の環境を整えること．具体的には壊死組織の除去，細菌負荷の軽減，創部の乾燥防止，過剰な滲出液の制御，ポケットや創縁の処理を行う．

【moist wound healing（湿潤環境下療法）】創面を湿潤した環境に保持する方法．滲出液に含まれる多核白血球，マクロファージ，酵素，細胞増殖因子などを創面に保持する．自己融解を促進して壊死組織除去に有効であり，また細胞遊走を妨げない環境でもある．

【レイノー現象】寒冷や精神的緊張が加わったときに発作性に指趾血管の攣縮が生じ，指趾の境界明瞭な色調変化をきたす現象である．典型的には白～紫～赤の三相性の変化を生じる．

【指趾尖潰瘍】末梢循環障害を主たる基盤として手指や足趾の先端に生じる皮膚潰瘍である．全身性強皮症で高頻度に出現し，皮膚硬化を欠き全身性強皮症の診断基準を満たさない例でも出現する．通常，疼痛を伴う．

【皮膚石灰沈着】SLE，強皮症，皮膚筋炎を含む膠原病患者ではしばしば真皮から皮下の石灰沈着が認められる．一般に，皮膚石灰沈着は，①“metastatic” calcification，②tumoral calcification，③dystrophic calcification，④idiopathic calcification，⑤calciophylaxis の

5つに分類できる。①は、血中 Ca、P 濃度の異常を伴うものであり、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、いわゆるミルクアルカリ症候群、やビタミン D の過剰摂取による石灰沈着である。②は、まれな家族性疾患で血中 P 濃度の上昇と正常 Ca 値を示し、関節や圧迫を生じる部位に巨大な石灰沈着を生じるものである。③は血中の Ca や P 濃度には特に異常がなく、障害を受けた部位に発生する石灰沈着である。外傷後や感染後に生じることや、SLE、皮膚筋炎、強皮症などの膠原病患者に生じることも多い。四肢や臀部をはじめ様々な部位に生じる。④は健常人に生じる単発もしくは多発の皮下石灰沈着であり、代謝異常を伴わない。⑤は慢性腎不全に発生する血中 Ca・P 濃度の異常を伴う血管壁の石灰沈着であり、二次的な皮膚の虚血・壊死を伴う。膠原病患者の石灰沈着は全身的な基礎疾患が先行する栄養障害性に分類され、③dystrophic calcification に相当し、組織中での石灰沈着形成機序はいまだ不明な部分も多いが、局所の炎症や血行障害などが原因と考えられている。

【深在性エリテマトーデス(ループス脂肪織炎)】深在性エリテマトーデス (lupus erythematosus profundus; LE profundus) は脂肪織を病変の主座とする LE の一病型とされる。LE panniculitis も同義語であるが、脂肪織炎のみの場合を LE panniculitis、脂肪織炎の上に円板状エリテマトーデスの皮疹を伴う場合に LE profundus として区別している場合もあるので注意が必要である。

【PT-INR 値 (プロトロンビン時間国際標準比)】プロトロンビン時間とは、血漿に組織トロンボプラスチンとカルシウムの混合液を加えて凝固時間を測定し、主として外因性凝固機能を検査する。施設間での差異をなくするため、WHO により国際標準比が提唱された。ワルファリン治療での効果判定で使用されることが多く、数値が高い程、凝固しにくく出血しやすい。

【網状皮斑】リベドとも呼ばれる。皮膚の末梢循環障害による一症状で、紫紅色の網目状の斑をいう。大理石様皮膚と livedo reticularis, livedo racemosa がある。大理石様皮膚は一過性で、冷たい外気に触れた際に生じ、暖めると消退する。一種の生理現象といえる。livedo reticularis と livedo racemosa は持続性で、血管の器質的変化により生じる。livedo reticularis は網目状の環が閉じており、livedo racemosa は環が閉じていない。

【抗リン脂質抗体】①IgG または IgM 型の抗カルジ

オリピン抗体、②IgG または IgM 型カルジオリピン依存性抗 β 2-グリコプロテイン I 抗体、③個々の凝固因子の活性を抑制せず、リン脂質依存性に活性化部分トロンボプラスチン時間、希釈ラッセル蛇毒時間、血小板中和法などの血液凝固反応を抑制する免疫グロブリンをループスアンチコアグラントと定義し、国際血栓止血学会のループスアンチコアグラントガイドラインに沿った測定法で検出する、以上3種が一般的に測定される抗リン脂質抗体である。これらの方法で12週の間隔をあけて2回以上証明される時、抗リン脂質抗体症候群と分類する。また、新たな抗リン脂質抗体としてフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体が注目されている。この抗体は抗リン脂質抗体症候群の臨床症状やループスアンチコアグラントの存在に相関を示し、良質な血漿が必要なループスアンチコアグラントに対してフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体は血清で測定可能である。

【静脈血栓症】静脈内に生じる血栓症であり、発症機序として血液凝固反応が関わっており、赤血球を多く含むフィブリン血栓である。静脈血栓症の皮膚潰瘍の場合は、静脈のうっ滞による皮膚組織の酸素欠乏が原因となるため、潰瘍は浅く、境界不明瞭で、うっ血のため潰瘍底から容易に出血がみられることが多い。

【動脈血栓症】動脈内に生じる血栓症であり、発症機序として血小板凝集が関与している。動脈性血栓症による皮膚潰瘍の場合は、動脈の栄養する範囲の皮膚組織の阻血が原因であることから潰瘍は深く、境界明瞭で、潰瘍底からの出血は少ないことが多い。

【びらん】基底膜(表皮・真皮境界部、粘膜)を越えない皮膚粘膜の組織欠損で、通常瘢痕を残さずに治癒する。

【潰瘍】基底膜(表皮・真皮境界部、粘膜)を越える皮膚粘膜の組織欠損で、通常瘢痕を残して治癒する。

【壊疽】虚血などの結果、皮膚/皮下組織が壊死性で非可逆性変化に陥った状態

9) Clinical Question (CQ) のまとめ

表2にCQ, および、それぞれのCQに対する推奨度と推奨文を付す。

はじめに

皮膚潰瘍を生じる膠原病・血管炎には様々な疾患が含まれ、その原因も多岐にわたる。一方で、これらの原因は各疾患に共通しているものもあり、循環障害・

感染・血栓・血管炎・脂肪織炎・石灰沈着などがあげられる。もちろん、これらの原因が単独で皮膚潰瘍を形成しているとは限らず、例えば循環障害に感染を伴っている場合や、循環障害に血栓を伴う場合など複数の因子が存在することがあり注意が必要である。これらの原因を解決・除去することが、皮膚潰瘍を軽快させるために必須である。各々の原因に対しての対処法についての総論を簡単に述べる。

循環障害に対しては、ベラプロストナトリウムやサルボグレラートなどの経口薬剤やプロスタグランジン E1 リポ製剤やアルガトロバン水和物などの静注薬剤の投与が検討される。また、強皮症の指尖潰瘍ではコタツによる保温なども効果的である。

感染については、発赤・腫脹・熱感・疼痛・機能低下のいわゆる“感染の5徴”をみとめる際には、全身的な抗菌薬の投与が望ましい。局所の外用薬については、感染に伴って生じた壊死組織の除去を兼ねてスルファジアジン銀含有クリームやカデキソマー・ヨウ素軟膏などを用いることが多い。ただし、臨床的な感染徴候に乏しい際に創培養で菌が検出されることのみを理由に抗菌薬を使用することは避けるべきである。colonization（定着）とinfection（感染）を見極めたうえで抗菌薬の適応を考慮する。一方で、膠原病潰瘍は同じ場所に潰瘍を繰り返すことも多く、癒痕化した創部は感染の発見が遅れやすいこと・膠原病や血管炎では原疾患の治療にコルチコステロイド（ステロイド）や免疫抑制薬の使用例が多く、易感染性に対する注意が必要である。ドレッシング材は、滲出の多い際には有用であるが、感染時には不適で、数日間ドレッシング材を交換しない間に潰瘍が増悪してしまうこともある。

血栓に対しては、抗凝固薬としてワルファリンや各種抗血小板薬の投与が必要となる。前にも述べたように循環障害を基盤に鬱滞した血液が血栓を生じたり、全身性エリテマトーデス（SLE）と抗リン脂質抗体症候群を合併している場合などの複数の原因因子の存在の可能性を忘れてはならない。

血管炎や脂肪織炎は、現在活動性の病変において皮膚・皮下組織の壊死をきたして潰瘍を形成する場合や、陳旧性の癒痕化した病変が感染などを契機に潰瘍化をきたす場合などがある。活動性の血管炎に伴う皮膚潰瘍の治療については、ステロイドや免疫抑制薬を中心とした原疾患のコントロールが優先となる。ただし、皮膚潰瘍に感染が合併しているとステロイドや免

疫抑制薬の治療を強化することにより、易感染性に伴う潰瘍の増悪を生じる可能性がある。感染徴候を伴う際にはその治療を並行して行う必要がある。

脂肪織炎は、臨床的な硬結や発赤・熱感などの症状が膠原病によるものか、感染によるものか、判断に苦慮することが多い。原因が双方いずれによる場合でも採血データで炎症反応の上昇を伴い、早期の鑑別は困難である。感染の有無の確認には採血でのプロカルシトニンの判定も判断材料となるが、プロカルシトニンが陰性の際でも偽陰性の可能性があること、プロカルシトニンの保険適応は敗血症に限られていることに注意が必要である。また、病理組織学的な検討も積極的に考慮すべきだが、結果が出るまでに期間を要するため、実際の臨床では診断的治療として抗菌薬が投与されることも多い。

石灰沈着も自壊などによりしばしば潰瘍を形成する。石灰沈着の治療については、小さな石灰沈着に対するワルファリンなどの内服治療は検討に値するが、大きな石灰化病変に対しては、内服治療だけで消退することは通常なく、切除が必要となる。ただし、潰瘍化を生じる石灰化病変は、広範囲で時に深部まで及ぶことがあり、内服治療が奏効しない際には、患者への侵襲も考慮して小さな石灰沈着の段階でも早期切除を検討してもよい。

皮膚潰瘍の治療にあたっては、外用薬の選択も重要な要素である。スルファジアジン銀含有クリーム、デキストラノマーポリマー、カデキソマー・ヨウ素軟膏、ヨウ素含有軟膏、ポビドンヨード・シュガー、トラフェルミン（塩基性線維芽細胞成長因子）製剤、トレチノイントコフェリル軟膏、ブクラデシナトリウム軟膏、プロスタグランジン E1（アルプロスタジルアルファデクス）軟膏、プロメライン軟膏などが選択される。これらの薬剤の選択にあたっては、褥瘡における TIME コンセプトにしたがった wound bed preparation を目指して用いる、あるいは、moist wound healing を目指して用いる外用薬が、膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療においても参考になる。

Wound bed preparation を目指した外用薬の選択

T：壊死組織の除去：カデキソマー・ヨウ素軟膏など

I：感染の制御・除去：カデキソマー・ヨウ素軟膏、スルファジアジン銀含有クリーム、ポビドンヨード・シュガー、ヨウ素含有軟膏など

M：湿潤環境の保持（滲出液の制御・除去）：

表 2 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
1 全身性強皮症（強皮症）にともなう皮膚潰瘍 CQ1. カルシウム拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？	C1	強皮症の皮膚潰瘍におけるカルシウム拮抗薬の有用性を直接に評価した報告はないが、カルシウム拮抗薬はレイノー現象に有用であり、循環障害に起因する潰瘍に対する効果が期待できるため、強皮症の皮膚潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして推奨する。
CQ2. 抗血小板薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？	C1	強皮症の皮膚潰瘍における抗血小板薬の有用性を直接に評価した報告はないが、抗血小板薬はレイノー現象に有用であり、循環障害に起因する潰瘍に対する効果が期待できるため、強皮症の皮膚潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして推奨する。
CQ3. プロスタグランジン製剤は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？	B-C1	プロスタグランジンは強皮症の指趾尖潰瘍に対する治療に有用であり、静注製剤の投与を推奨し、内服製剤の投与は選択肢の1つとして推奨する。
CQ4. アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？	C2	アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬の強皮症皮膚潰瘍に対する有用性については十分な根拠がないので（現時点では）推奨できない。
CQ5. 抗トロンピン薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？	C1	強皮症の皮膚潰瘍治療に対し抗トロンピン薬は有用であり、選択肢の1つとして推奨する。
CQ6. エンドセリン受容体拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？	B-C1	エンドセリン受容体拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の新生の抑制を目的として、投与することを推奨する。潰瘍縮小にも効果が期待できるため、潰瘍治療の選択肢の1つとして推奨する。なお、投与に当たっては適応を慎重に検討する必要がある。
CQ7. ホスホジエステラーゼ5阻害薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？	C1	ホスホジエステラーゼ5阻害薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用性が期待されるため、選択肢の1つとして推奨する。なお、投与に当たっては適応を慎重に検討する必要がある。
CQ8. 強皮症の難治性皮膚潰瘍に対して外科的治療を行ってよいか？	C1	局所の過剰なデブリードマンなどの外科的治療は潰瘍をさらに拡大させる場合があり十分な注意が必要であるが、保存的治療で軽快しない症例では、外科的治療を選択肢の1つとして推奨する。
CQ9. 強皮症の難治性皮膚潰瘍や壊疽に対して指趾切断術を行ってよいか？	C2	強皮症潰瘍の指趾切断術は指の短縮や断端部潰瘍が問題となり、強皮症潰瘍は再燃を繰り返すことがあるため、やむを得ない場合を除き、十分な根拠がないので（現時点では）推奨できない。
CQ10. 強皮症の皮膚石灰沈着には、どのような検査が有用か？	C1	皮膚石灰沈着は皮膚潰瘍の原因となる場合があり、その精査のために画像検査や内分泌学的な検査を選択肢の1つとして推奨する。
CQ11. 強皮症の皮膚石灰沈着に対して、どのような治療が有用か？	すべて C1	低用量ワルファリン、ステロイド局注、水酸化アルミニウムゲル、塩酸ジルチアゼム、塩酸ミノサイクリン、ビスフォスフォネート製剤は石灰沈着を改善し、皮膚潰瘍の発生を予防できる可能性があるため、選択肢の1つとして推奨する。
CQ12. 強皮症の皮膚石灰沈着に対して、外科的治療は有用か？	C1	外科的摘出や炭酸ガスレーザーは疼痛緩和・関節可動域制限の改善、皮膚潰瘍発生予防に有用であると考えられ、適応を考慮しながら行うことを選択肢の1つとして推奨する。
2 全身性エリテマトーデス（SLE）・皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍 CQ13. 皮膚筋炎やSLEの皮膚石灰沈着には、どのような検査が有用か？	C1	皮膚石灰沈着は皮膚潰瘍の原因となる場合があり、その原因精査のために画像検査や内分泌学的な検査を選択肢の1つとして推奨する。
CQ14. 皮膚筋炎やSLEの皮膚石灰沈着に対して、どのような治療が有用か？	すべて C1	低用量ワルファリン、水酸化アルミニウムゲル、塩酸ジルチアゼム、プロベネシド、ビスフォスフォネート製剤の投与は石灰沈着を改善し、皮膚潰瘍発生を抑制する可能性があり、選択肢の1つとして推奨する。外科的治療も選択肢の1つとして推奨する。
CQ15. 深在性エリテマトーデスに対して、どのような治療が有用か？	B-C1	進行すると皮膚潰瘍、癬痕や陥凹を形成しうるため、ステロイド内服を推奨し、DDS（Diamino-Diphenyl-Sulfone）を選択肢の1つとして推奨する。
CQ16. SLE患者に水疱やびらん形成をみた場合に、どのような検査・治療を行えばよいか？	A-C1	SLE患者に水疱の形成をみた場合には水疱性エリテマトーデスが疑われるため、鑑別診断のために蛍光抗体直接法・間接法および病理組織学的な精査を強く推奨する。治療として、ステロイド全身投与を推奨し、DDS（Diamino-Diphenyl-Sulfone）投与を選択肢の1つとして推奨する。
CQ17. 皮膚筋炎患者に生じた脂肪織炎に対して、どのような治療が有用か？	B-C1	皮膚筋炎患者に生じる脂肪織炎は病勢を反映し、癬痕・潰瘍の原因にもなりうるため、その治療にはステロイドの全身投与を推奨する。ステロイド治療に反応しない場合は、シクロスポリン、メソトレキサート、アザチオプリン等の免疫抑制薬の全身投与を治療の選択肢の1つとして推奨する。
3 関節リウマチにともなう皮膚潰瘍 CQ18. リウマトイド血管炎に対してステロイドや免疫抑制薬の全身投与は有用か？	B-C1	リウマトイド血管炎には第一選択として高用量のステロイド（プレドニゾン0.5～1mg/kg/日）を推奨する。十分な効果が得られない場合は、シクロホスファミドパルス療法やアザチオプリン等の併用を選択肢の1つとして推奨する。
CQ19. リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対してDDS（Diamino-Diphenyl-Sulfone）は有用か？	C1	リウマトイド血管炎に対する治療として、DDSを選択肢の1つとして推奨する。
CQ20. リウマトイド血管炎の皮膚潰瘍の治療にTNF（tumor necrosis factor）阻害薬は有用か？	C1	高用量のステロイドやシクロホスファミドパルス療法で十分な治療効果が得られない症例、あるいはこれらの治療薬が使用できない症例では、TNF阻害薬を選択肢の1つとして推奨する。
CQ21. 治療として用いているTNF阻害薬によりリウマトイド血管炎を発症・悪化させることはあるのか？	C1	TNF阻害薬使用開始後にリウマトイド血管炎を発症・悪化したと考えられる関節リウマチの報告が多数あるため、因果関係が強く疑われる症例では、TNF阻害薬投与を中止することを選択肢の1つとして推奨する。
CQ22. リウマトイド血管炎の治療にリツキシマブ（抗CD20抗体）は有用か？	C1	高用量のステロイドやシクロホスファミドパルス療法で十分な治療効果が得られない場合、あるいはこれらの治療薬が使用できない症例では、リツキシマブを選択肢の1つとして推奨する。

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ23. 関節リウマチに伴う難治性皮膚潰瘍に白血球除去療法 (leukocytapheresis : LCAP), 顆粒球・単球除去療法 (granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis : GCAP) は有用か? CQ24. 関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の治療に末梢循環改善薬は有用か?	C1 すべて C1	関節リウマチに伴う血管炎性あるいは非血管炎性の難治性皮膚潰瘍, および難治性壊疽性膿皮症に対して, LCAP や GCAP を選択肢の1つとして推奨する。 関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の治療に, アルガトロバン水和物, アルプロスタジル, サルボグレラート, シロスタゾール, ペラプロストなどの末梢循環改善薬を選択肢の1つとして推奨する。
4 血管炎にともなう皮膚潰瘍 CQ25. 血管炎による皮膚潰瘍の治療において, ステロイドや免疫抑制薬の全身投与は有用か? CQ26. 血管炎による皮膚潰瘍の治療において, 免疫グロブリン大量静注療法は有用か? CQ27. 血管炎による皮膚潰瘍に対し, 外科的治療を行ってよいか?	B-C1 C1 C2	血管炎による皮膚潰瘍の治療に, ステロイドの全身投与を推奨し, アザチオプリン, シクロホスファミド, シクロスポリン等の免疫抑制薬の全身投与を選択肢の1つとして推奨する。 血管炎による皮膚潰瘍の治療に, 他の治療が奏効しない際, 免疫グロブリン大量静注療法を選択肢の1つとして推奨する。 血管炎による皮膚潰瘍に対する治療は保存的治療を優先すべきで, 骨切断/関節離断術を含めた外科的治療の有用性に対する十分な根拠がないので (現時点では) 推奨できない。
5 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍 CQ28. 抗リン脂質抗体症候群にみられる皮膚潰瘍の予防にワルファリンは有用か? CQ29. 抗リン脂質抗体症候群にみられる皮膚潰瘍の予防に抗血小板薬は有用か? CQ30. 抗リン脂質抗体症候群による皮膚潰瘍の予防として抗凝薬はいつまで継続すべきか? CQ31. 抗リン脂質抗体症候群にみられる皮膚潰瘍の治療として有用なものは何か?	B-C1 C1 C1 C1	静脈血栓症による皮膚潰瘍を生じたことのある例では, その予防にワルファリンによる治療を行うことを推奨する。一方, これまでに皮膚潰瘍を生じたことのない例では, 選択肢の1つとして推奨する。 血栓症のハイリスク群やワルファリンのみでは血栓症が再発する例では, アスピリンをはじめ, チクロピジン, シピリダモールなどの抗血小板薬の併用を選択肢の1つとして推奨する。 継続的な投与を選択肢の1つとして推奨する。 広汎な皮膚壊死や指端壊死を伴う劇症型抗リン脂質抗体症候群では, ステロイド, 血漿交換, ヘパリンなどの集中的な治療を行うことを選択肢の1つとして推奨する。劇症型以外では, ワルファリンを中心とする抗凝療法や抗血小板薬による治療を行うことを選択肢の1つとして推奨する。

滲出液が過剰な時：カデキソマー・ヨウ素軟膏，デキストラノマーポリマー，ポビドンヨード・シュガーなど

滲出液が少ない時：スルファジアジン銀含有クリームなど

E：創辺縁の管理（ポケットの解消・除去）：推奨される薬剤はなし

Moist wound healing を目指した外用薬の選択

滲出液が適正～少ない創面：トラフェルミン噴霧薬，プロスタグランジン E1 軟膏など

滲出液が少ない創面：トレチノイントコフェリル軟膏など

滲出液が過剰または浮腫が強い創面：ブクラデシンナトリウム軟膏など

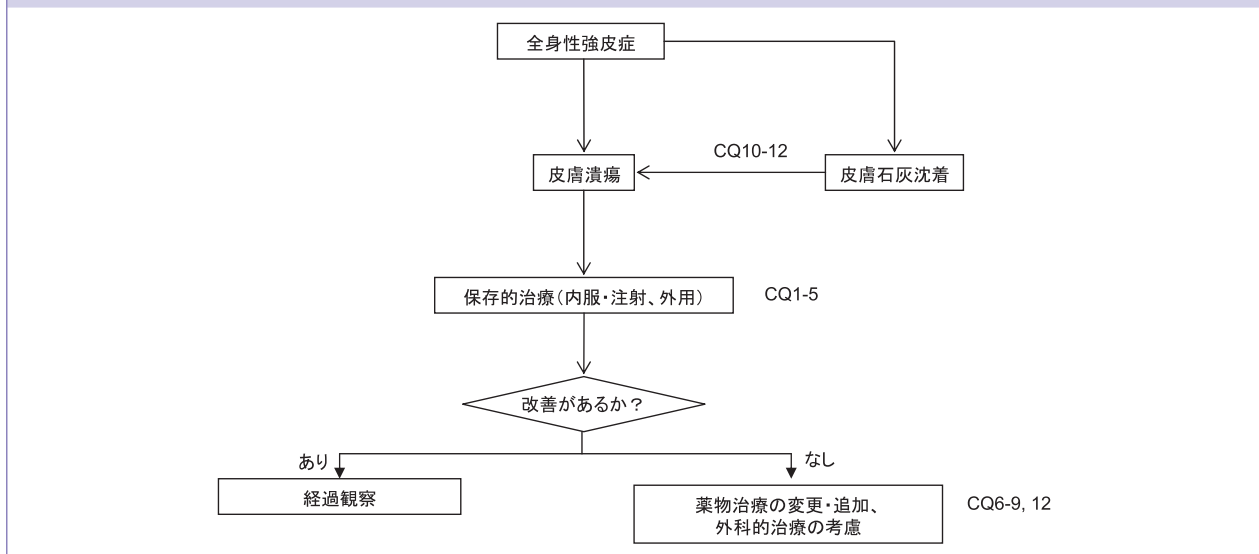
ただし，膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍では強い痛みを訴えることも多く，原則どおりに外用薬を使用できないこともしばしば経験される。白色ワセリンやワセリン基剤の軟膏で単に保護することが選択される場合もある。

近年，ドレッシング材の登場により潰瘍治療において閉塞性ドレッシングがよく用いられているが，膠原

病潰瘍では慎重な使用を促したい。一般に wound bed preparation が得られ，潰瘍が軽快方向に向かっている時は，閉塞性ドレッシングによる moist wound healing が期待できる。しかしながら，膠原病潰瘍では短期間で潰瘍の状態が容易に変化し，数日間のドレッシング材の使用中に急速な潰瘍の増悪を生じ，逆に潰瘍が進行する場合もある。先に述べた潰瘍に感染を伴った場合のほか，循環状態や原病のコントロールが不安定な時期でも，軽快傾向の潰瘍がごく短期間で急速に増悪することが経験される。加えて，乾性壊疽 (dry gangrene) の脱落による創治癒以外に軽快の見込めない難治性潰瘍も存在し，これらの症例において閉塞性ドレッシングは不適である。

外科的治療についても触れておきたい。膠原病潰瘍は，原疾患の病勢によって潰瘍の状態が容易に変化する点で他の潰瘍と性質が異なる。例えば，全身性強皮症の指尖潰瘍は循環障害を改善することにより，wound bed preparation が得られ，保存的治療で軽快することがあれば，逆に一度軽快した潰瘍部位も容易に循環障害に陥り，潰瘍の再燃を繰り返すこともある。このような病態を考慮すると指趾切断術などの積極的

図1 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



な外科的治療は、その繰り返しによって次々と大きな手術を要することになり、適応は慎重に検討すべきである。いわゆる壊死しかけた組織も粘り強く保存的治療を繰り返すことにより温存が可能ながあるため、デブリードマンに関しても明らかな壊疽以外は出来るだけ組織の温存を図るべきである。膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療において、疾患特有の経過を考慮する必要があり、粘り強く保存的な治療を優先し、手術に関しても植皮・骨搔爬(骨髄露出)・指趾切断術の順に、常に温存と低侵襲な治療を優先する姿勢を忘れてはならない。基本的に壊死性筋膜炎やガス壊疽などの緊急を要する感染症を除いては、原病のコントロールが良好であるという前提で外科的治療は適応すべきである。

皮膚症状から全身状態を推察し、各種検査を通じて患者のおかれている状態を把握すること、それに応じた治療を行うことは皮膚科医の役割であり、本ガイドラインが臨床の現場で役立つことを願う。

1 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍

序論

全身性強皮症(強皮症)は、皮膚や諸臓器の線維化と血管障害を主徴とし、膠原病の中でも皮膚潰瘍・壊疽を高頻度に生じる疾患である。現存する潰瘍・壊疽そのもののみならず結果として生じた機能障害は、本症患者の quality of life(QOL)に大きな影響を与える。強皮症の潰瘍は、指趾の末梢循環不全を基盤に指趾尖部に生じることが多く、皮膚硬化や屈曲拘縮にとも

なって指関節背面にも生じやすい。また、足踵、内踝、外踝も好発部位である。指趾尖潰瘍は冬期に生じることが多いが、年間を通じて治らない例もある。いきなり壊疽となる場合もある。小さな外傷から難治性の潰瘍になることも少なくなく、これは手術創も例外ではない。術前に十分に血流があると判断されても、手術創が潰瘍化する例は多い。また、皮下石灰沈着が自壊して潰瘍化することや、鶏眼およびその不適切な処置(特に自己処置)によって感染から潰瘍に至ることもしばしば経験される。このほか、強皮症に他の膠原病・血管炎が重複/合併することもあり、抗リン脂質抗体症候群の存在にも留意すべきである。一方、強皮症の診断基準を満たさない例(例えば、抗セントロメア抗体が陽性でレイノー現象は呈するが、指趾の硬化は欠く例)でも潰瘍・壊疽を呈することはあるので、必ずしも診断基準にとらわれることなく対処すべきである。

強皮症の潰瘍治療には、内因的・外因的な悪化因子を取り除きながら、安静や保温を心がけ、局所と全身的な薬物療法をいろいろ組み合わせることが必要である。外科的治療においては、局所の過剰なデブリードマンなどの外科的治療は潰瘍をさらに拡大させる場合があり、十分な注意が必要である。同様に壊疽に対して指趾切断を行うと、断端から近位にさらに拡大することはしばしば経験される。保存的な治療を優先させ不必要な外科的侵襲を加えないことは、強皮症の潰瘍・壊疽の治療においてきわめて重要な点であり、壊疽も乾燥・自然脱落(autoamputation)を待つ方がよい場合も多い。

全身薬物療法は、潰瘍治療に対して単独で有用性が示されているものは少ないが、これはその薬剤が有用でないということを意味するものではない。複数の薬剤を組み合わせた場合に有用であることは、実地診療上で経験されることである。外用療法も同様であり、病態に応じて適切な外用薬を選択する必要がある。プロスタグランジン E1 含有軟膏やトラフェルミン噴霧薬などがよく用いられている。

寒冷を避け、安静にすることも重要な因子である。症例によっては、外来通院から入院加療にして急速に改善する場合もある。また、皮膚潰瘍の疼痛のコントロールも重要である。

以上の考え方に基づいて本症の皮膚潰瘍に対する診療ガイドラインを作成し、治療アルゴリズムを図1に示した。

CQ1. カルシウム拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？

推奨文：強皮症の皮膚潰瘍におけるカルシウム拮抗薬の有用性を直接に評価した報告はないが、カルシウム拮抗薬はレイノー現象に有用であり、循環障害に起因する潰瘍に対する効果が期待できるため、強皮症の皮膚潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・強皮症患者の皮膚潰瘍・壊疽に対するカルシウム拮抗薬の有用性に関しては、エキスパートオピニオンしかなく、エビデンスレベルVIである。しかしながら、下記のレイノー現象に関するエビデンスが存在することから有用性が期待できる。

・レイノー現象に対する有用性についての報告は、強皮症患者16例を対象としたランダム化クロスオーバー試験において、ニフェジピンはプラセボと比較して有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減した¹⁾。また、強皮症患者のレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬のメタアナリシスで、5つの試験でニフェジピン(10~20mg 3回/日)が合計44名の強皮症患者に2~12週間投与されプラセボと比較しニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減したと報告されている²⁾。したがって、カルシウム拮抗薬の潰瘍に対する有用性は不明であるものの、強皮症のレイノー現象には有用であることから、循環障害に起因する潰瘍に対する効果は期待できると考えられる。

文献

- 1) Finch MB, Dawson J, Johnston GD: The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study, *Clin Rheumatol*, 1986; 5: 493-498.
- 2) Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE: Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1841-1847.

CQ2. 抗血小板薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？

推奨文：強皮症の皮膚潰瘍における抗血小板薬の有用性を直接に評価した報告はないが、抗血小板薬はレイノー現象に有用であり、循環障害に起因する潰瘍に対する効果が期待できるため、強皮症の皮膚潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・強皮症患者の皮膚潰瘍・壊疽に対する抗血小板薬の有用性に関してはエキスパートオピニオンしかなく、エビデンスレベルVIである。しかしながら、下記のレイノー現象に関するエビデンスが存在することから有用性が期待できる。

・塩酸サルボグレラートおよびシロスタゾールについては、レイノー現象に対する有用性の検討がある。すなわち、強皮症患者57例を対象にした塩酸サルボグレラートの多施設共同症例集積研究で、冷感が29%の症例で改善、しびれ感が35%の症例で改善、疼痛が28%の症例で改善した¹⁾。強皮症患者10例を対象にしたシロスタゾールの症例集積研究で、レイノー現象の頻度、疼痛、範囲、色調、持続時間についてのスコアが3カ月後に有意に改善したと報告されている²⁾。また、レイノー現象を有する症例を対象としたシロスタゾールのランダム化比較試験にて、シロスタゾール投与群では投与6週間後に平均撓骨動脈径の有意な拡大を見たとする報告もある³⁾。

文献

- 1) 西岡 清, 片山一朗, 近藤啓文, ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する薬物療法の評価, 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成7年度研究報告書, 2248-

2257

- 2) 佐藤伸一, 室井栄治, 小村一浩, ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾールの有効性, 臨床と研究, 2007; 84: 984-986.
- 3) Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome, *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1310-1315.

CQ3. プロスタグランジン製剤は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？

推奨文：プロスタグランジンは強皮症の指趾尖潰瘍に対する治療に有用であり, 静注製剤の投与を推奨し, 内服製剤の投与は選択肢の1つとして推奨する.

推奨度：アルプロスタジル：B, ベラプロストナトリウム：C1

解説：

・プロスタグランジンに関して, アルプロスタジルは症例集積研究にて指趾尖潰瘍に対する有用性が報告されておりエビデンスレベルVであるが, 委員会のコンセンサスに基づき推奨度Bとした. 一方, ベラプロストナトリウムに関しては多施設共同ランダム化比較試験¹⁾があり, エビデンスレベルIIとなるがプラセボと比較して有意な差は認められなかったことから推奨度C1にとどめた. ベラプロストナトリウムの指趾尖潰瘍に対する有用性に関しては, 強皮症107例を対象に多施設共同ランダム化比較試験が行われ, ベラプロストナトリウムはプラセボと比較して有意な差は認められなかったものの, 虚血性指趾尖潰瘍の再発が少ない傾向があった¹⁾.

・強皮症のレイノー現象および指趾尖潰瘍に対するプロスタグランジン製剤の有用性は, 36例の強皮症患者においてアルプロスタジル(リポPGE1)5日間連続投与/週を冬期に6週間行った症例集積研究で, 投与前と比較して有意にレイノー現象の頻度と程度を減少させたと報告されている. また, アルプロスタジル投与後14例の指趾尖潰瘍を有する症例のうち12例が完全に治癒したと報告されている²⁾.

文献

- 1) Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, et al: Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2001;

28: 786-794 (エビデンスレベルV)

- 2) Vayssairat M: Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multi-center Group for the Study of Vascular Acrosyndromes, *J Rheumatol*, 1999; 26: 2173-2178. (エビデンスレベルII)

CQ4. アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？

推奨文：アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬の強皮症皮膚潰瘍に対する有用性については十分な根拠がないので(現時点では)推奨できない.

推奨度：C2

解説：

・アンジオテンシン変換酵素阻害薬の有用性に関しては多施設共同ランダム化比較試験¹⁾があり, エビデンスレベルIIとなるがプラセボと比較して有意差はなかった. また, アンジオテンシンII受容体拮抗薬の強皮症皮膚潰瘍に対する臨床試験は行われていない. さらには, 両薬剤共にレイノー現象についても改善が認められなかった¹⁾²⁾こと, アンジオテンシン変換酵素阻害薬は本症における重篤な臓器病変である腎クリーゼの治療薬であり, 予防的投与の有用性は明らかではないことから, 他剤が使用できる場合にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を皮膚潰瘍治療の目的のみで導入することには問題がある可能性があり, 推奨度C2とした.

・アンジオテンシン変換酵素阻害薬の血管病変に対する検討は, キナプリルを用いて多施設共同ランダム化比較試験が行われている¹⁾. 強皮症患者186例, レイノー病患者24例を対象として指趾尖潰瘍の新生数, レイノー現象の頻度と重症度に関して検討されたが, キナプリルは指趾尖潰瘍の新生を抑制せず, レイノー現象の頻度と重症度も改善しなかった. このようにアンジオテンシン変換酵素阻害薬は血管病変に対する有用性は示されていない. アンジオテンシン変換酵素阻害薬は, 本症の重篤な臓器病変である腎クリーゼの治療薬であるが, 腎クリーゼに対する予防的投与の有用性は明らかではないため, 皮膚潰瘍治療のみを目的とする投与は避けるべきとの考え方もある.

・アンジオテンシンII受容体拮抗薬では, レイノー

現象に対してロサルタンを用いたニフェジピンとの比較試験が行われている²⁾。強皮症患者 27 例、レイノー病患者 25 例の合計 52 例を対象にレイノー現象の頻度と重症度が検討された。全体の症例においてはロサルタン内服群ではレイノー現象の頻度と重症度が有意に改善し、強皮症患者だけで検討した場合はレイノー現象の頻度と重症度が改善傾向を示したが有意ではなかった。一方、皮膚潰瘍に対する有用性の報告はない。

文献

- 1) Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al.: Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril, *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 3837-3846. (エビデンスレベル II)
- 2) Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al.: Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 2646-2655.

CQ5. 抗トロンビン薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？

推奨文：強皮症の皮膚潰瘍治療に対し抗トロンビン薬は有用であり、選択肢の 1 つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・抗トロンビン薬は強皮症の皮膚潰瘍治療に使用されているが、その有用性については症例集積研究¹⁾があり、エビデンスレベル V である。

・清水らは強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対してアルガトロバンを投与し、難治性皮膚潰瘍が治癒した症例を報告している²⁾。また強皮症患者を含む皮膚潰瘍に対するアルガトロバンの有用性に関する研究において、アルガトロバン投与にて皮膚潰瘍の有意な縮小が報告されている¹⁾。以上のことから、また有害性の少ないことから、アルガトロバンは強皮症の皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。

文献

- 1) 古川福実, 瀧川雅浩, 白浜茂穂, ほか. 皮膚潰瘍に対す

る選択的抗トロンビン剤 (Argatroban) の臨床的検討。

皮膚紀要, 1995; 90: 415-422. (エビデンスレベル V)

- 2) 清水隆弘, 郷良秀典, 藤田直紀. 足背動脈の閉塞を伴った全身性强皮症—アルガトロバンが有効であった 1 例, 皮膚臨床, 2005; 47: 638-639. (エビデンスレベル V)

CQ6. エンドセリン受容体拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？

推奨文：エンドセリン受容体拮抗薬は強皮症の皮膚潰瘍の新生の抑制を目的として、投与することを推奨する。潰瘍縮小にも効果が期待できるため、潰瘍治療の選択肢の 1 つとして推奨する。なお、投与に当たっては適応を慎重に検討する必要がある。

推奨度：潰瘍新生抑制：B, 潰瘍治療：C1

解説：

・エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの有用性に関してはランダム化比較試験¹⁾があり、強皮症の皮膚潰瘍の新生を抑制する効果が認められ、エビデンスレベル II であり、潰瘍新生の抑制に関しては推奨度 B とした。一方、この試験では現存する潰瘍には有意な改善は認められなかった¹⁾、有用性を示す症例集積研究^{2)~5)}が多くあることから、潰瘍治療に関しては推奨度 C1 とした。

・ボセンタン投与による皮膚潰瘍に対する有用性について、Korn らは 122 例の強皮症患者を対象とした多施設共同ランダム化比較試験を行い、ボセンタン投与は皮膚潰瘍の新生を有意に抑制したが、現存する皮膚潰瘍には有意な改善は認められなかった¹⁾。一方、Garcia de la Pena-Lefebvre らは症例集積研究において、15 例の潰瘍を有する強皮症患者にボセンタンを投与し、平均 24.7 カ月の経過において潰瘍数に有意な減少を認め、治癒した潰瘍の数および潰瘍の重症度にも改善傾向を認めたと報告している²⁾。また、症例報告ではボセンタンの皮膚潰瘍・壊疽の治療における有用性を示したものがある^{3)~5)}。

・したがって、ボセンタンは皮膚潰瘍新生抑制に有用であり、現存する皮膚潰瘍の縮小にも症例によっては効果が期待できる。しかしながら、副作用として肝機能障害の頻度が高く重篤な場合もあること、重篤な薬疹などの報告もあること、本邦では肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス III 及び IV) にしか保険適応がないことから、その適応を慎重に考慮する必要がある。

文献

- 1) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al.: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist, *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3985-3993. (エビデンスレベル II)
- 2) Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al.: Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients, *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 464-466. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Humbert M, Cabane J: Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan, *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 191-193. (エビデンスレベル V)
- 4) Tillon J, Herve F, Chevallier D, Muir JF, Levesque H, Marie I: Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 1000-1002. (エビデンスレベル V)
- 5) Chamaillard M, Heliot-Hosten I, Constans J, Taieb A: Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 125-126. (エビデンスレベル V)

CQ7. ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？

推奨文：ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用性が期待されるため、選択肢の 1 つとして推奨する。なお、投与に当たっては適応を慎重に検討する必要がある。

推奨度：C1

解説：

・ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬であるシルデナフィルの強皮症皮膚潰瘍に対する有用性については症例報告が 2 編あり¹⁾²⁾、エビデンスレベル V である。

・レイノー現象の改善に関しては、Fries らは強皮症患者 16 例を対象にランダム化クロスオーバー試験を行い、シルデナフィル投与により有意にレイノー現象の頻度の減少、時間の短縮、レイノースコアの低下が認められた³⁾。したがって、シルデナフィルはレイノー現象には有用であるが、皮膚潰瘍に対する有用性

はいまだ確定していない。なお、本邦では肺動脈性肺高血圧症にしか保険適応がないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

文献

- 1) Gore J, Silver R: Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 1387. (エビデンスレベル V)
- 2) Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS: Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil, *J Rheumatol*, 2005; 32: 2440-2442. (エビデンスレベル V)
- 3) Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M: Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy, *Circulation*, 2005; 112: 2980-2985.

CQ8. 強皮症の難治性皮膚潰瘍に対して外科的治療を行ってよいか？

推奨文：局所の過剰なデブリードマンなどの外科的治療は潰瘍をさらに拡大させる場合があり十分な注意が必要であるが、保存的治療で軽快しない症例では、外科的治療を選択肢の 1 つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・強皮症の皮膚潰瘍に対する外科的治療（指趾切断術を除く）については、デブリードマン、植皮、交感神経切除、陰圧閉鎖療法、関節拘縮手術などが検討され、システマティックレビューが 2 編¹⁾²⁾ありエビデンスレベル I である。なお、外科的治療の明らかな有用性を示すものではないため、推奨度 C1 にとどめた。

・強皮症の皮膚潰瘍に対するデブリードマンおよび分層植皮については、症例集積研究がある³⁾。デブリードマンについてはそれに伴う指の短縮が生じ、植皮については一部の症例で創部痛が残存した。

・強皮症の皮膚潰瘍に対する交感神経切除については、システマティックレビュー¹⁾と症例集積研究⁴⁾がある。交感神経切除後の短期的な治療効果はみられるものの、潰瘍の再燃や創治癒の遷延がみられた。治療による長期的な効果は明らかでない。

・関節部位の強皮症の皮膚潰瘍に対する関節拘縮手術については、システマティックレビュー²⁾と症例集積

研究⁵⁾がある。PIP 関節の屈曲拘縮に対する関節固定は有効だが、MP 関節の過伸展に対する外科的治療は無効であり、特に finger-in-palm deformity のような深刻な拘縮に対する外科的治療は骨切除が必要になり、指の短縮や整容面の観点からも慎重に対応すべきである。

・強皮症の皮膚潰瘍に対する骨髄露出閉鎖療法と suction blister の組み合わせによる症例集積研究⁶⁾がある。標準治療と比較して創治癒期間に有意差はないが、骨露出を生じて保存的治療で軽快が見込めない症例では、指の短縮を最小限にとどめる治療として選択肢の1つとなる。

・これらの報告は、保存的治療を最初に行うことを前提としたものである。一方で、保存的治療では軽快が見込めない皮膚潰瘍が存在することも事実である。強皮症の皮膚潰瘍の手術にあたっては、性急に行わず、保存的治療によって創の状態の改善を図った後に、患者の QOL を考慮して分層植皮等を試みてもよい。十分にそれらの症例では低侵襲な外科的治療から検討し、患指の温存を可能な限り図ることが望まれる。

文献

- 1) Kotsis SV, Chung KC: A systematic review of the outcomes of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia, *J Rheumatol*, 2003; 30: 1788–1792. (エビデンスレベル I)
- 2) Bogoch ER, Gross DK: Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations, *J Rheumatology*, 2005; 32: 642–648. (エビデンスレベル I)
- 3) Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH, Cuono CB: Management of sclerodermal finger ulcers, *J Hand Surg Am*, 1984; 9: 320–327. (エビデンスレベル V)
- 4) Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C: Long-term results of periarterial sympathectomy, *J Hand Surg Am*, 2009; 34: 1454–1460. (エビデンスレベル V)
- 5) Jones NF, Raynor SC, Medsger TA: Surgery for scleroderma of the hand, *J Hand Surg Am*, 1987; 12: 391–400. (エビデンスレベル V)
- 6) Yamaguchi Y, Sumikawa Y, Yoshida S, Kubo T, Yoshikawa K, Itami S: Prevention of amputation caused by rheumatic disease following a novel therapy of exposing bone marrow, occlusive dressing and subsequent epidermal grafting, *Br J Dermatol*, 2005; 152:

664–672. (エビデンスレベル V)

CQ9. 強皮症の難治性皮膚潰瘍や壊疽に対して指趾切断術を行ってよいか？

推奨文：強皮症の皮膚潰瘍の指趾切断術は指の短縮や断端部潰瘍が問題となり、強皮症の皮膚潰瘍は再燃を繰り返すことがあるため、やむを得ない場合を除き、十分な根拠がないので（現時点では）推奨できない。

推奨度：C2

解説：

・強皮症の皮膚潰瘍に対する指趾切断術についてのシステマティックレビューが1編¹⁾ありエビデンスレベル I となる。なお、指趾の短縮などの問題や再燃を繰り返しうることからも積極的な手術には否定的なことより、推奨度 C2 とした。

・壊疽の進行例や骨髄炎、化膿性関節炎を生じた強皮症の皮膚潰瘍に対して指趾切断術が行われた報告²⁾³⁾がある。壊疽に対する外科的切断では、新たな断端潰瘍を生じ、更なる外科的切断が必要となることがある。明らかな壊疽の症例では自然脱落が最も指を温存できる。

・全身性強皮症の患者のうち、平均で 45% が経過中に何らかの指尖潰瘍を経験している。これらの潰瘍では治癒が遅延するものの、乾性の壊疽が多く、指の短縮を防ぐ観点から自然脱落が第一選択とされている。一方、外科的切断は主に保存的治療による軽快が困難な湿性の壊疽や骨髄炎による関節破壊に対して適応とされている¹⁾。しかしながら、このような際、まずは切断術を行う前に可能な限り局所侵襲の少ない外科的治療を検討し、指趾の温存に努めるとともに切断後断端潰瘍を生じる危険性を回避すべきである。

文献

- 1) Bogoch ER, Gross DK: Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations, *J Rheumatology*, 2005; 32: 642–648. (エビデンスレベル I)
- 2) Jones NF, Raynor SC, Medsger TA: Surgery for scleroderma of the hand, *J Hand Surg Am*, 1987; 12: 391–400. (エビデンスレベル V)
- 3) Reidy ME, Steen V, Nicholas JJ: Lower extremity amputation in scleroderma, *Arch Phys Med Rehabil*, 1992; 73: 811–813. (エビデンスレベル V)

CQ10. 強皮症の皮膚石灰沈着には、どのような検査が有用か？

推奨文：皮膚石灰沈着は皮膚潰瘍の原因となる場合があり、その精査のために画像検査や内分泌学的な検査を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・皮膚石灰沈着の検査に関しては、症例集積研究が6編^{1)~6)}あり、エビデンスレベルVである。

・皮膚や軟部組織の石灰沈着は、膠原病でしばしば認められ、強皮症では25%の患者に認められるとされる¹⁾。皮膚石灰沈着の分類¹⁾のうち、膠原病患者の石灰沈着は、dystrophic calcificationに相当する。組織中での石灰沈着形成機序はいまだ不明な部分も多いが、組織障害や血管障害、虚血などによる組織変化がその誘因の1つとされる。さらに、石灰化の阻害因子の減少もしくは石灰化を促進する結晶核となる物質が出現した際に発生すると考えられている。また、石灰沈着が生じている患者組織中のCa結合アミノ酸やγカルボキシグルタミン酸が上昇していることや、尿中のγカルボキシグルタミン酸レベルの上昇も報告されている²⁾。

・強皮症において皮膚石灰沈着はよくみられる症状であり、全例について精査をする必要はないが、皮膚・軟部組織に石灰沈着をきたす上記の病態の鑑別のために、血中Ca・P濃度、副甲状腺ホルモン(PTH)の測定が必要な場合があると考えられる。しかしながら、近年の報告では強皮症患者の肢端骨融解症と皮下石灰沈着との間には、指尖潰瘍などとともに正の相関が認められており³⁾⁴⁾、また、その石灰沈着とPTHとの相関を指摘する報告もあることから⁵⁾、PTH値の解釈には注意が必要であると思われる。

・石灰沈着はX線撮影の際に偶然に発見されることも多いが、皮下硬結などを触知した際には、その性状確認のためにX線・CT撮影をすることも有用である¹⁾。

文献

- 1) Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I: Calcinosi in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheum*, 2005; 34: 805-812. (エビデンスレベルV)
- 2) Lian JB, Skinner M, Glimcher MJ, Gallop P: The presence of γ-carboxyglutamic acid in the proteins associ-

ated with ectopic calcification, *Biochem Biophys Res Commun*, 1976; 73: 349-355. (エビデンスレベルV)

- 3) Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al.: Radiological hand involvement in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1088-1092. (エビデンスレベルV)
- 4) Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, et al.: Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2008; 35: 2201-2205. (エビデンスレベルV)
- 5) Serup J, Hagdrup HK: Parathyroid hormone and calcium metabolism in generalized scleroderma. Increased PTH level and secondary hyperparathyroidism in patients with aberrant calcifications. Prophylactic treatment of calcinosis, *Arch Dermatol Res*, 1984; 276: 91-95. (エビデンスレベルV)
- 6) Allanore Y, Feydy A, Serra-Tosio G, Kahan A: Usefulness of multidetector computed tomography to assess calcinosis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2008; 35: 2274-2275. (エビデンスレベルV)

CQ11. 強皮症の皮膚石灰沈着に対して、どのような治療が有用か？

推奨文：低用量ワルファリン、ステロイド局注、塩酸ジルチアゼム、塩酸ミノサイクリン、ビスフォスフォネート製剤は石灰沈着を改善し、皮膚潰瘍の発生を予防できる可能性があるため、選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1 (すべて)

解説：

・膠原病患者の皮膚石灰沈着に対するワルファリン内服に関しては、ランダム化比較試験1編があり¹⁾エビデンスレベルIIであるが、症例数が少ないことから、委員会のコンセンサスに基づき推奨度C1にとどめた。また、ステロイド局注に関して症例集積研究1編²⁾、塩酸ジルチアゼムに関して症例集積研究および症例報告4編^{3)~9)}、塩酸ミノサイクリンに関して症例集積研究1編¹⁰⁾、ビスフォスフォネート製剤に関して症例集積研究1編¹¹⁾があり、すべてエビデンスレベルVである。

・皮膚石灰沈着は疼痛を伴うことがあり、それに伴う可動域制限から筋萎縮を引き起こすこともある。また、皮膚石灰沈着部位に細菌感染や潰瘍形成を引き起こすことがある。したがって、潰瘍形成や疼痛などの症状を呈する石灰沈着は治療するのが好ましいと考え

られる。一方、無症状の石灰沈着は経過観察でよい場合も多い。

・ワルファリンは、石灰化の過程においてグルタミン酸を γ -カルボキシグルタミン酸へ変換するビタミンK依存性の酵素を阻害する作用を持つため、抗石灰化作用を持つと考えられる²⁾。膠原病の皮膚石灰沈着に対するワルファリンのランダム化比較試験は1編ある¹⁾。Bergerらは、まずパイロット研究として、皮膚石灰沈着を有する膠原病患者4例（皮膚筋炎2例、強皮症1例、皮膚筋炎/強皮症の重複症候群1例）に1mg/日の低用量ワルファリンを18カ月投与し、2例で尿中 γ -カルボキシグルタミン酸濃度が低下し、全身シンチでのTc-99m diphosphateの皮下への取り込みも減少した。1例では石灰化病変の減少も認められた。さらに4例を加えた比較試験により、合計8例で1mg/日の低用量ワルファリンの効果を18カ月検討した。石灰化病変自体の変化は認められなかったものの、ワルファリン投与群の2/3例で全身シンチのTc-99m diphosphateの取り込みが減少した。出血時間やプロトロンビン時間への影響はなく、石灰沈着の進行抑制に有用であると結論づけている。また、Cukiermanらは、3例の強皮症患者の石灰化病変に1mg/日の低用量ワルファリンを1年間投与し、2cmまでの石灰化病変に関しては良好な改善を認め、出血傾向などの副作用は認めなかったと報告している³⁾。一方、Lassouedらは、長期間続く石灰沈着を持つ患者6例に対しワルファリン1mg/日を1年間投与したが、効果はみられなかったと報告している⁴⁾。以上より、最近出現した小さい石灰化病変に関してはワルファリンの効果が期待できる。

・Hazenらは、強皮症患者石灰沈着部位にステロイド局注を行い良好な結果を得ている⁵⁾。ステロイドの抗炎症作用による石灰沈着のコントロールと疼痛緩和として有用である可能性があるが、局所感染に注意する必要がある。

・塩酸ジルチアゼムは細胞内へのCaイオンの流入を抑制することにより石灰沈着を抑制する可能性がある。Farahらは、塩酸ジルチアゼム240mg/日を5年間投与し、石灰沈着の悪化がなかった症例を報告している⁶⁾。Dolanらも2年間の投与により石灰沈着が消退した症例を報告している⁷⁾。Vayssairatらは、23例の症例集積研究を行い、180mg/日の塩酸ジルチアゼムの石灰化病変への効果を調べた。画像の比較できる12例中でわずか3例だけが、画像上の軽度の改善を認め、石灰化病変への塩酸ジルチアゼムの効果は確認できな

かったとしている⁸⁾。Palmieriらは、4人の特発性石灰沈着および1人のCREST症候群の患者に、240~480mg/日の塩酸ジルチアゼムを投与し⁹⁾、全例で改善を認めている。塩酸ジルチアゼムが投与できずにベラパミルに変更した患者では石灰沈着の改善を認めていない。以上のように、相反する報告があるが、効果を認めた報告では塩酸ジルチアゼムの投与量が多いことから投与量の問題もあるかもしれない。

・塩酸ミノサイクリンは抗炎症作用とマトリックスメタロプロテアーゼの抑制作用で抗石灰化が期待される。Robertsonらは、石灰沈着を持つ局限皮膚硬化型全身性強皮症患者9例に50~100mg/日の塩酸ミノサイクリンの投与を行った症例集積研究を報告している¹⁰⁾。全例で症状の改善が認められ、平均4.8±3.8カ月に効果が認められていた。なお、塩酸ミノサイクリンには副作用として間質性肺炎があり、慎重な投与が必要である。

・ビスフォスフォネート製剤も浅層の小石灰沈着が消失し、深部の石灰沈着に関しては、部分的に改善して、疼痛・関節可動域制限の改善をみたという報告がある¹¹⁾。

文献

- 1) Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM: Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin, *Am J Med*, 1987; 83: 72-76. (エビデンスレベルII)
- 2) Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K, *N Engl J Med*, 1980; 302: 1460-1466.
- 3) Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T: Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 1341-1343. (エビデンスレベルV)
- 4) Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, Roujeau JC, Touraine RL: Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis, *Am J Med*, 1988; 84: 795-796. (エビデンスレベルV)
- 5) Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ: Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids, *Arch Dermatol*, 1982; 118: 366-367. (エビデンスレベルV)
- 6) Farah MJ, Palmieri GM, Sebes JI, Cremer MA, Massie

- JD, Pinals RS: The effect of diltiazem on calcinosis in a patient with the CREST syndrome, *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 1287-1293. (エビデンスレベル V)
- 7) Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, Kingsley GH: Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma, *Br J Rheumatol*, 1995; 34: 576-578. (エビデンスレベル V)
- 8) Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP: Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis*, 1998; 57: 252-254. (エビデンスレベル V)
- 9) Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, et al.: Treatment of calcinosis with diltiazem, *Arthritis Rheum*, 1995; 38: 1646-1654. (エビデンスレベル V)
- 10) Robertson LP, Marshall RW, Hickling P: Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline, *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 267-269. (エビデンスレベル V)
- 11) Rabens SF, Bethune JE: Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification, *Arch Dermatol*, 1975; 111: 357-361. (エビデンスレベル V)

CQ12. 強皮症の皮膚石灰沈着に対して、外科的治療は有用か？

推奨文：外科的摘出や炭酸ガスレーザーは疼痛緩和・関節可動域制限の改善，皮膚潰瘍発生予防に有用であると考えられ，適応を考慮しながら行うことを選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・強皮症の手の皮膚石灰沈着に対する外科的処置に関してはシステマティックレビュー1編¹⁾がありエビデンスレベルIであるが，石灰沈着に対して外科的治療の適応のある症例は限られていることから，委員会のコンセンサスにより推奨度C1とした。

・Bogochらは強皮症患者の手に対して行われた外科的手術に関するシステマティックレビューを行っている¹⁾。彼らは，34編の報告をレビューしており，その中には手の石灰沈着に関する報告が13編含まれている。外科的な切除は中等度の痛み・機能の改善を認めている。しかし，広範囲の切除の必要性和末梢循環が悪いことによる創傷治癒の遅延，壊死，それによる関節可動制限の可能性を指摘している。歯科用パーによる小切開と石灰沈着の粉碎除去では創傷治癒期間

の短縮(4~14日)が認められているが，創部からの粉碎石灰物質の長期排泄の可能性も指摘している。炭酸ガスレーザーによる治療は，中等度以上の改善で判定すると81%が良好な結果を得ており，少量の出血と平均4~10週間での創の治癒を認める。術後瘢痕も少なく，症状の緩和が20カ月~3年続くと述べている。以上より，外科的摘出や炭酸ガスレーザーは有用であると考えられるが，創傷治癒の遅延などによる問題点があり，治療による有益性が上回ると考えられる症例に行うべきと考えられる。また，これらの治療を行っても再発することも多いことを考慮する必要がある。

文献

- 1) Bogoch ER, Gross DK: Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations, *J Rheumatol*, 2005; 32: 642-648. (エビデンスレベル I)

2 全身性エリテマトーデス・皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍

序論

全身性エリテマトーデス(SLE)・皮膚筋炎は，多彩な皮疹を呈し，ときにびらん・潰瘍を呈することがある。SLEの代表的な皮疹には，分類基準に含まれるものとして蝶形紅斑(頬部紅斑)，円板状エリテマトーデス，口腔内潰瘍，光線過敏症が，分類基準に含まれない皮疹として，凍瘡状狼瘡，深在性エリテマトーデス，結節性皮膚ムチン沈着症，水疱型エリテマトーデス，lupus tumidusなどがある。一般的に，SLEの皮疹自体に対して，ステロイドや免疫抑制薬の全身投与が適応になることは少なく，それぞれの皮疹に対して外用治療が主体となる。例外的に深在性エリテマトーデスは，後に瘢痕・陥凹を形成することがあるため，早期からのステロイドなどの全身投与が必要になる。また，SLEにみられる非特異的皮膚症状の中に，末梢血管障害性・循環障害性皮膚症状があり，皮膚潰瘍や壊瘍が出現することがあるが，抗リン脂質抗体症候群・血管炎による皮疹との鑑別のため，皮膚生検や様々な血液検査が必要になってくる。末梢血管障害や循環障害に対しては循環改善薬や抗血小板薬などを必要に応じて投与していくことになる。抗リン脂質抗体症候群や血管炎が明らかになれば，それぞれに対しての治療が必要になってくる。詳細についてはそれぞれの項ならびに

図2 全身性エリテマトーデス（SLE）にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム

頻度の少ない病変は点線で示した。

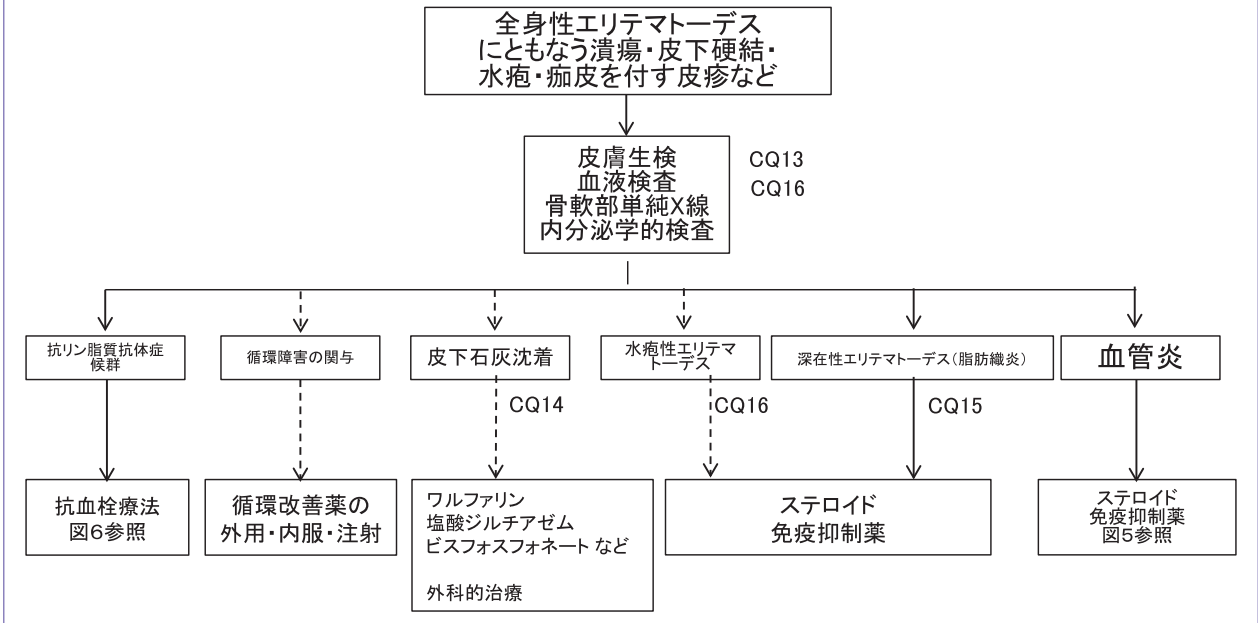
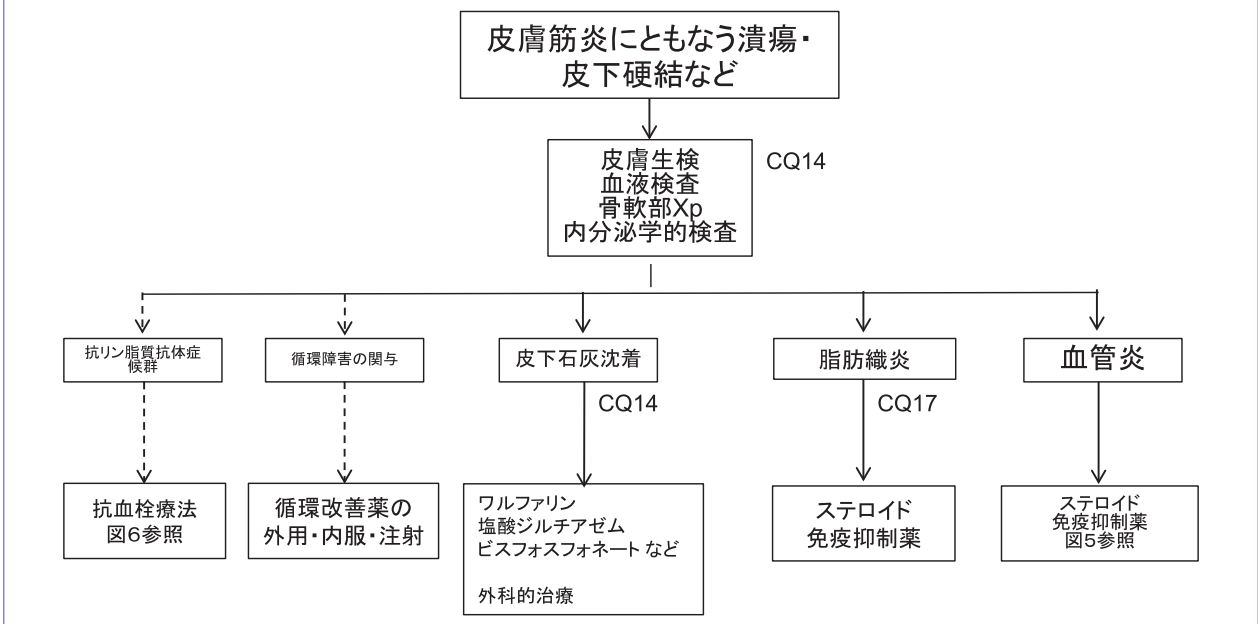


図3 皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム

頻度の少ない病変は点線で示した。



日本皮膚科学会の他のガイドラインを参照いただきたい。

皮膚筋炎にしばしば出現する皮疹としては、手指関節背面などの角化性紅斑であるゴットロン徴候、拇指の尺側、示指・中指橈側の角化性紅斑であるメカニックハンド、眼瞼周囲の紫紅色浮腫性紅斑のヘリオトロープ疹、顔面紅斑や浮腫、多形皮膚萎縮、掻破によ

る線状皮膚炎、石灰沈着、難治性皮膚潰瘍、水疱性病変などが認められる。皮膚筋炎の皮疹自体に対してもSLEと同じく、ステロイドや免疫抑制薬の全身投与を行うことは少ない。皮膚筋炎に皮膚潰瘍を引き起こす原因としては、皮膚石灰沈着や循環障害、脂肪織炎などがある。本ガイドラインではSLE・皮膚筋炎に認められた皮膚石灰沈着、深在性エリテマトーデス/脂肪織

炎，水疱性エリテマトーデスについて潰瘍との関連から述べる。また，治療アルゴリズムを図2および図3に示した。

CQ13. 皮膚筋炎やSLEの皮膚石灰沈着には，どのような検査が有用か？

推奨文：皮膚石灰沈着は皮膚潰瘍の原因となる場合があり，その原因精査のために画像検査や内分泌学的な検索を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・皮膚石灰沈着の検査に関しては，症例集積研究が6編^{1)~6)}あり，エビデンスレベルVである。

・皮膚や軟部組織の石灰沈着は，皮膚筋炎ではしばしば認められ，特に小児皮膚筋炎では約40%と高率に認められる。SLEでは頻度は少ないものの異所性の石灰沈着が認められることがある⁷⁾。石灰沈着の部位も皮膚軟部組織のみならず，脊柱部や肋骨部の石灰沈着などあらゆる部位に生じうる⁸⁾。小児皮膚筋炎では筋肉・皮下の石灰沈着の頻度が成人に比して高率である⁹⁾。

・皮膚石灰沈着の分類¹⁾のうち，皮膚筋炎やSLE患者の石灰沈着は，dystrophic calcificationに相当する。組織中での石灰沈着形成機序はいまだ不明な部分も多いが，組織障害や血管障害，虚血，年齢による組織変化がその誘因の1つとされる。さらに，石灰化の阻害因子の減少もしくは石灰化を促進する結晶核となる物質が出現した際に発生すると考えられている。また，石灰沈着が生じている患者組織中のCa結合アミノ酸やγカルボキシグルタミン酸が上昇していることや，尿中のγカルボキシグルタミン酸レベルの上昇も報告されている²⁾。

・皮膚・軟部組織に石灰沈着をきたす上記の病態の鑑別のために，血中Ca・P濃度，副甲状腺ホルモン(PTH)の測定が必要であると考えられる。しかしながら，近年の報告では全身性強皮症(強皮症)患者の肢端骨融解症と皮下石灰沈着の間には，指尖潰瘍などととも正の相関が認められており³⁾⁴⁾，また，その石灰沈着とPTHとの相関を指摘する報告もあることから⁵⁾，PTH値の解釈には注意が必要であると思われる。

・小児皮膚筋炎に伴う石灰沈着をBlaneらはX線像をもとにI型：深部線状石灰沈着，II型：深部塊状石灰沈着，III型：皮下表層塊状石灰沈着，IV型：皮下

網状レース状石灰沈着の4型に分類している⁶⁾。

・石灰沈着はX線撮影の際に偶然に発見されることも多いが，皮下硬結などを触知した際には，その性状確認のために単純X線やCT撮影をすることも有用である¹⁾。

文献

- 1) Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I: Calcinosis in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheum*, 2005; 34: 805-812. (エビデンスレベル V)
- 2) Lian JB, Skinner M, Glimcher MJ, Gallop P: The presence of γ-carboxyglutamic acid in the proteins associated with ectopic calcification, *Biochem Biophys Res Commun*, 1976; 73: 349-355. (エビデンスレベル V)
- 3) Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al.: Radiological hand involvement in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1088-1092. (エビデンスレベル V)
- 4) Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, et al.: Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2008; 35: 2201-2205. (エビデンスレベル V)
- 5) Serup J, Hagdrup HK: Parathyroid hormone and calcium metabolism in generalized scleroderma. Increased PTH level and secondary hyperparathyroidism in patients with aberrant calcifications. Prophylactic treatment of calcinosis, *Arch Dermatol Res*, 1984; 276: 91-95. (エビデンスレベル V)
- 6) Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB: Patterns of calcification in childhood dermatomyositis, *Am J Roentgenol*, 1984; 142: 397-400. (エビデンスレベル V)
- 7) Allanore Y, Feydy A, Serra-Tosio G, Kahan A: Usefulness of multidetector computed tomography to assess calcinosis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2008; 35: 2274-2275. (エビデンスレベル V)
- 8) Alpoz E, Cankaya H, Guneri P: Facial subcutaneous calcinosis and mandibular resorption in systemic sclerosis: a case report, *Dentomaxillofac Radiol*, 2007; 36: 172-174.
- 9) Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT: Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification, *J Pediatr*, 1983; 103: 882-888.

CQ14. 皮膚筋炎や SLE 患者の皮膚石灰沈着に対して、どのような治療が有用か？

推奨文：低用量ワルファリン、水酸化アルミニウムゲル、塩酸ジルチアゼム、プロベネシド、ビスフォスフォネート製剤の投与は石灰沈着を改善し、皮膚潰瘍発生を抑制する可能性があり、選択肢の1つとして推奨する。外科的治療も選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1（すべて）

解説：

・膠原病患者の皮膚石灰沈着へのワルファリン治療に関しては、ランダム化比較試験1編があり¹⁾エビデンスレベルIIであるが、症例数が少ないことから、委員会のコンセンサスに基づき推奨度C1にとどめた。また、水酸化アルミニウムゲル²⁾³⁾、塩酸ジルチアゼム^{4)~6)}、プロベネシド⁷⁾⁸⁾、ビスフォスフォネート製剤^{9)~12)}に関しては症例報告があり、すべてエビデンスレベルVである。外科的治療に関しては、エキスパートオピニオンのみでありエビデンスレベルVIである。

・近年、原疾患に対するステロイドの早期投与により、皮膚石灰沈着の頻度は減少傾向にあるとされる。しかし、皮膚石灰沈着は疼痛を伴うことがあり、それに伴う可動域制限から筋萎縮を引き起こすことが報告されている。また、皮膚石灰沈着部位に細菌感染や潰瘍形成を引き起こすことがある。したがって、潰瘍形成や疼痛などの症状を呈する石灰沈着は治療するのが好ましいと考えられる。一方、無症状の石灰沈着は経過観察でよい場合も多い。

・ワルファリンは、石灰化の過程においてグルタミン酸をγカルボキシグルタミン酸へ変換するビタミンK依存性の酵素を阻害する作用を持つため、抗石灰化作用を持つと考えられる¹³⁾。Bergerらは、18カ月間の1mg/日の低用量ワルファリン投与の効果について、皮膚筋炎2例と皮膚筋炎/強皮症の重複症候群1例を含む皮膚石灰沈着を有する膠原病4例の患者にパイロット研究と、4例を追加して行った比較試験で検討し、石灰沈着の進行抑制に有用であると結論づけている¹⁾。また、Cukiermanらは、3例の強皮症患者の石灰化病変に1mg/日の低用量ワルファリンを1年間投与して、2cmまでの石灰化病変に関しては良好な改善を認めた¹⁴⁾。一方、Lassouedらは、長期間続く石灰沈着を持つ患者6例に対しワルファリン1mg/日を1年間投与したが、効果はみられなかった¹⁵⁾。以上より、最近出現した小さい石灰化病変に関してはワルファリンの

効果が期待できる（CQ12参照）。

・水酸化アルミニウムゲルの内服が小児皮膚筋炎での石灰沈着に有用であったという報告も多い²⁾。水酸化アルミニウムは、不溶性リン酸アルミニウムを形成し、腸管からのリン吸収抑制から血中でのリン酸カルシウム形成減少により石灰沈着を抑制すると考えられている³⁾。

・塩酸ジルチアゼムは細胞内へのCaイオンの流入を抑制することにより石灰沈着を抑制する可能性があり、有用性を示す症例報告^{4)~6)}がある。

・プロベネシドは尿細管からのPの排泄増加により石灰化を抑制することが期待され、皮膚筋炎において石灰沈着を改善したという症例報告がある⁷⁾⁸⁾。

・ビスフォスフォネート製剤も皮膚筋炎の石灰沈着の改善に有用であったとする症例報告がある^{9)~12)}。

・外科的治療により効果が期待できる例は、手術や炭酸ガスレーザーによる治療を考慮する。

文献

- 1) Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM: Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin, *Am J Med*, 1987; 83: 72-76. (エビデンスレベルII)
- 2) 相原雄幸, 横田俊平: 小児皮膚筋炎の石灰沈着とその治療法, *小児科*, 1995; 36: 51-56. (エビデンスレベルV)
- 3) Wang WJ, Lo WL, Wong CK: Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis: remarkable response to aluminum hydroxide therapy, *Arch Dermatol*, 1988; 124: 1721-1722. (エビデンスレベルV)
- 4) Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hubscher O: Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis, *J Rheumatol*, 1996; 23: 2152-2155. (エビデンスレベルV)
- 5) Vinen CS, Patel S, Bruckner FE: Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy, *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 333-334. (エビデンスレベルV)
- 6) Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, Sigal-Grinberg M: Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 102-104. (エビデンスレベルV)
- 7) Skuterud E, Sydnes OA, Haavik TK: Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid, *Scand J Rheuma-*

- tol, 1981; 10: 92-94. (エビデンスレベル V)
- 8) Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Ejima E, Origuchi T, Eguchi K: Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis, *J Rheumatol*, 2006; 33: 1691-1693. (エビデンスレベル V)
 - 9) Mukamel M, Horev G, Mimouni M: New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment, *J Pediatr*, 2001; 138: 763-766. (エビデンスレベル V)
 - 10) Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, McDonald DW, Ouvrier RA: Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy, *J Rheumatol*, 2005; 32: 1837-1839. (エビデンスレベル V)
 - 11) Slimani S, Abdessemed A, Haddouche A, Ladjouze-Rezig A: Complete resolution of universal calcinosis in a patient with juvenile dermatomyositis using pamidronate, *Joint Bone Spine*, 2010; 77: 70-72. (エビデンスレベル V)
 - 12) Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B: Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis, *Clin Exp Rheumatol*, 2010; 28: 135-140. (エビデンスレベル V)
 - 13) Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K, *N Engl J Med*, 1980; 302: 1460-1466.
 - 14) Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T: Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 1341-1343.
 - 15) Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, Roujeau JC, Touraine RL: Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis, *Am J Med*, 1988; 84: 795-796. (エビデンスレベル V)

CQ15. 深在性エリテマトーデスに対して、どのような治療が有用か？

推奨文：進行すると皮膚潰瘍、癬痕や陥凹を形成しうるため、ステロイド内服を推奨し、DDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone) を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：ステロイド全身投与 B, DDS 投与 C1

解説：

・深在性エリテマトーデスに対するステロイド内服治療に関しては、症例集積研究が4編^{1)~4)}ありエビデ

ンスレベル V であるが、委員会でのコンセンサスに基づき推奨度を B とした。

・一般的に SLE の皮膚病変に対する治療としては、ステロイド外用薬、抗マラリア薬のヒドロキシクロロキン(本邦未承認薬)、DDS、サリドマイド、免疫抑制薬、抗ハンセン病薬のクロファジン内服、ステロイド全身投与が行われる¹⁾。

・深在性エリテマトーデスに対するステロイド初期量としては、SLE の病勢や皮疹の性状により投与量の幅がありプレドニゾロン 5~60 mg/日が投与されているという報告²⁾や、3~25 mg/日(平均 10.8 mg/日)という報告³⁾もあり、かなりのばらつきがある。しかし、皮膚潰瘍、癬痕・陥凹の出現を最小限にするためプレドニゾロン 0.5 mg/kg/日を基準として投与するのがよいと考えられる。

・Ujiiie らは、DDS を投与された深在性エリテマトーデス 10 例をまとめている⁴⁾。DDS は 25~75 mg/日の投与により平均約 4.6 週で皮疹の軽快が認められた。このように、DDS の投与も選択肢の1つとなるが、SLE では DDS の使用により高率に薬疹を生じるので十分な注意が必要である。

・諸外国ではヒドロキシクロロキンは、抗リウマチ薬として一般的に用いられている。問題とされるクロロキン網膜症は投与量に依存し、6 mg/kg 以上で危険性が増すとされる。しかし、実際の頻度は低く、定期的な眼底検査を行っていれば可逆的な早期病変をとらえることは可能とされる。深在性エリテマトーデスに対しては、通常、ヒドロキシクロロキン 200 mg/日もしくは 200 mg/隔日の投与が有用とされている。しかし、ヒドロキシクロロキンは本邦では認可されていないため通常は使用することができない。サリドマイドも多発性骨髄腫での認可は近年下りたものの、現在までの歴史的な状況から深在性エリテマトーデスに対しての使用は困難であると思われる。

文献

- 1) McCauliffe DP: Cutaneous lupus erythematosus, *Semin Cutan Med Surg*, 2001; 20: 14-26. (エビデンスレベル V)
- 2) 松田聡子, 橋本 夏, 松本聡子, 佐々木祥人, 堀啓一郎: 報告例からみた深在性エリテマトーデス病型分類と治療法の検討, *臨床皮膚科*, 2005; 59: 1255-1260. (エビデンスレベル V)
- 3) Arai S, Katsuoka K: Clinical entity of Lupus erythema-

tosis panniculitis/lupus erythematosus profundus, *Autoimmun Rev*, 2009; 8: 449-452. (エビデンスレベル V)

- 4) Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H: Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapson: review of the literature, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 399-401. (エビデンスレベル V)

CQ16. SLE 患者に水疱やびらんの形成をみた場合に、どのような検査・治療を行えばよいか？

推奨文：SLE 患者に水疱の形成をみた場合には水疱性エリテマトーデスが疑われるため、鑑別診断のために蛍光抗体直接法・間接法および病理組織学的な精査を強く推奨する。治療として、ステロイド全身投与を推奨し、DDS 投与を選択肢の 1 つとして推奨する。

推奨度：蛍光抗体直接法・間接法および病理組織学的な精査 A, ステロイド全身投与 B, DDS 投与 C1

解説：

・水疱性エリテマトーデスの蛍光抗体直接法・間接法および病理組織学的な精査に関しては、エキスパートオピニオンのみでありエビデンスレベル VI であるが、診断に重要な検査であり、委員会でのコンセンサスに基づき、推奨度 A とした。また、ステロイド全身投与もエキスパートオピニオンのみでありエビデンスレベル VI であるが、医療の現場で標準的に行われている治療であり、推奨度 B とした。DDS に関しては症例集積研究が 3 編あり^{1)~3)}、エビデンスレベル V である。

・SLE にみられる水疱性皮膚炎は比較的稀であり、その発症機序から、1 型；高度の液状変性が水疱形成に進展したもの、2 型；他の水疱性疾患を合併したもの、3 型；ジューリング疱疹状皮膚炎の類似組織所見を呈し、原則として VII 型コラーゲンに対する自己抗体が証明されるものに分類される。3 型が狭義の水疱性エリテマトーデスになり、Camisa らの診断基準では、①アメリカリウマチ学会による SLE の診断基準を満たす、②露光部だけではなく非露光部にも水疱を形成する、③病理組織学的にジューリング疱疹状皮膚炎に類似する、④ヒト皮膚をもちいた蛍光抗体間接法では基底膜に対する循環抗体が陰性または陽性、⑤蛍光抗体直接法で基底膜に IgG・IgA・IgM の沈着を認めるとされている⁴⁾⁵⁾。

・以上の様に、自己免疫性水疱症などとの鑑別のため、蛍光抗体法を含む病理組織学的精査が必要である。

蛍光抗体法はすべての施設で施行可能ではないが、病理学的検査のみでも行うべきである。なお、鑑別が困難な場合には、免疫電顕が必要な場合もある³⁾⁶⁾。

・水疱性皮膚炎は SLE の悪化時、または腎炎の合併時に出現しやすいとされているため、注意が必要である。治療として、ステロイドの全身投与も行われているが、DDS が著効したという報告も多数ある^{1)~3)}。この場合、DDS (25~50 mg/日) の低用量で、24~48 時間で水疱の新生がなくなり、7~10 日で皮膚炎が消失している。ただし、DDS の使用にあたっては、SLE では薬疹を生じやすいことに注意すべきである。

文献

- 1) Ludgate MW, Greig DE: Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapson, *Australas J Dermatol*, 2008; 49: 91-93. (エビデンスレベル V)
- 2) Burrows NP, Bhogal BS, Black MM, et al.: Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: a clinicopathological study of four cases, *Br J Dermatol*, 1993; 128: 332-338. (エビデンスレベル V)
- 3) Gammon WR, Briggaman RA: Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder, *J Invest Dermatol*, 1993; 100: 28S-34S. (エビデンスレベル V)
- 4) Camisa C, Sharma HM: Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature, *J Am Acad Dermatol*, 1983; 9: 924-933.
- 5) Camisa C, Grimwood RE: Indirect immunofluorescence in vesiculobullous eruption of systemic lupus erythematosus, *J Invest Dermatol*, 1986; 86: 606.
- 6) Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kiritschig G, Burge SM: Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 921-928.

CQ17. 皮膚筋炎患者に生じた脂肪織炎に対して、どのような治療が有用か？

推奨文：皮膚筋炎患者に生じる脂肪織炎は病勢を反映し、癩痕・潰瘍の原因にもなりうるため、その治療にステロイドの全身投与を推奨する。ステロイド治療に反応しない場合は、シクロスポリン、メソトレキサート、アザチオプリン等の免疫抑制薬の全身投与を治療の選択肢の 1 つとして推奨する。

推奨度：ステロイド全身投与：B, シクロスポリン,

メソトレキサート, アザチオプリン : C1

解説 :

・皮膚筋炎患者に生じた脂肪織炎に対するステロイドの全身投与に関しては症例集積研究1編¹⁾と多数の症例報告があり²⁾, エビデンスレベルVである. 免疫抑制薬の全身投与に関しては症例集積研究1編¹⁾がありエビデンスレベルVである. ステロイド全身投与は臨床的にすでに確立した治療法であるので, 委員会のコンセンサスに基づき推奨度をBとした. 免疫抑制薬については, 使用する薬剤の種類を含め今後の検討が必要であるため, 推奨度C1にとどめた.

・皮膚筋炎の約9%に脂肪織炎を認めるとされている. Douvoyiannisらは, 英国における皮膚筋炎に合併する脂肪織炎の24例について検討し, 発生部位として臀部, 大腿, 腕に多いとしている. 病理組織学的には, 通常は, lobular panniculitisであり, リンパ球浸潤を主体とする¹⁾. 膜嚢胞性変化を伴った場合には, 間質性肺炎などの合併が多く予後不良因子である可能性が指摘されている^{3,4)}. また, 脂肪織の膜嚢胞性変化と間質性肺炎は, 病理学的に微小血管障害によるものであると考えられている⁵⁾.

・治療として, ステロイド全身投与あるいは増量が試みられていることが多く, その反応性も比較的良好である¹⁾²⁾. Douvoyiannisらの報告では, ステロイド単独投与された89% (8/9例)の症例で皮疹は改善している. ステロイドの急速な減量で脂肪織炎の悪化, もしくは皮膚筋炎の悪化を2例認めているが, いずれもステロイドの再度の増量で改善を認めている. ステロイド投与量は0.3~2 mg/kg/日となっている.

・藤沢らによる本邦における過去の報告例のまとめによれば, プレドニゾロン10~60 mg/日の投与が行われていた²⁾. 69% (11/16例)は反応性が良好であったが, 31% (5/16例)は死亡例を含み反応性不良であった. 反応不良群の中には, 膜嚢胞性変化を伴う症例や間質性肺炎を合併した症例が含まれており, 脂肪織の膜嚢胞性変化は注意すべき所見と考えられる.

・免疫抑制薬内服もステロイド内服に併用して用いられている. 種類としてはシクロスポリンA (~3 mg/kg/日), メソトレキサート (2.5~7.5 mg/週), アザチオプリン (2~3 mg/kg/日) が併用されている¹⁾.

・また, これらの免疫抑制治療に反応しなかった2症例に, 免疫グロブリン大量静注療法を行い劇的な改善を認めた報告がある⁶⁾⁷⁾.

・以上のことより, 皮膚筋炎の脂肪織炎に対しては,

まずステロイドの全身投与 (増量) を考慮し, 治療反応性をみて免疫抑制薬の投与を行うのが望ましいと思われる.

文献

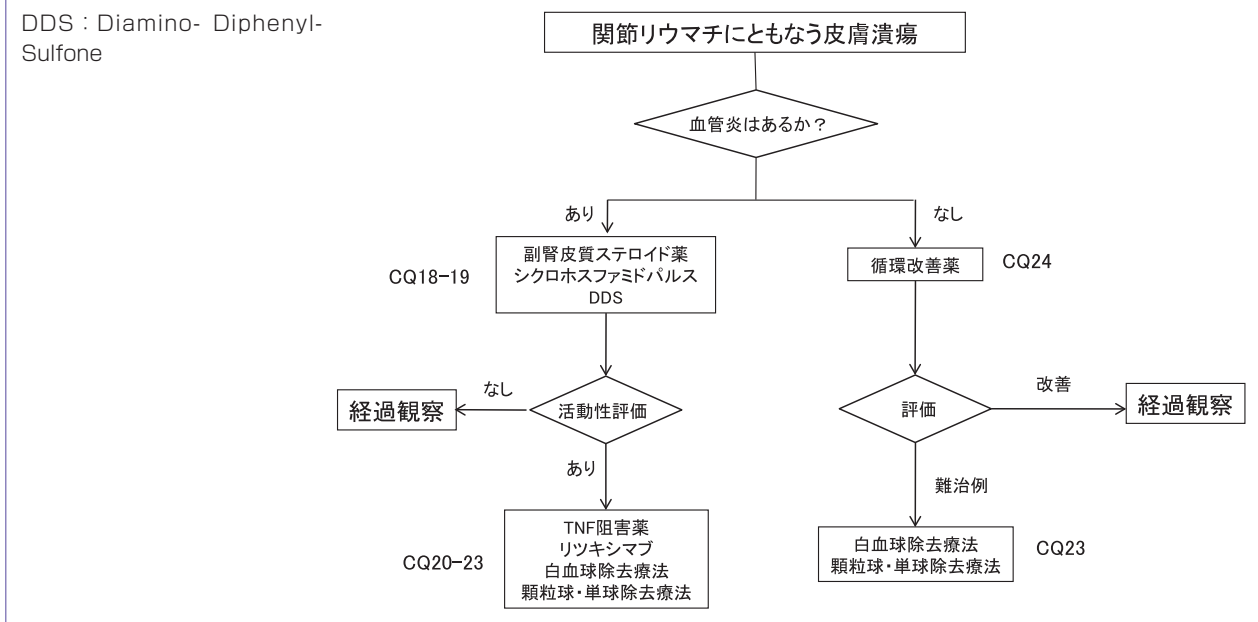
- 1) Douvoyiannis M, Litman N, Dulau A, Ilowite NT: Panniculitis, infection, and dermatomyositis: case and literature review, *Clin Rheumatol*, 2009; 28 Suppl 1: S57-63. (エビデンスレベルV)
- 2) 藤沢智美, 山中新也, 小田真喜子, 清島真理子: 脂肪織炎で発症した皮膚筋炎の1例, *日皮会誌*, 2005; 115: 1189-1193. (エビデンスレベルV)
- 3) Raimer SS, Solomon AR, Daniels JC: Polymyositis presenting with panniculitis, *J Am Acad Dermatol*, 1985; 13: 366-369. (エビデンスレベルV)
- 4) 土田哲也, 玉置邦彦, 安藤巖夫, ほか: 皮膚筋炎における皮下脂肪織炎と間質性肺炎の関連について, *日皮会誌*, 1987; 97: 1521-1530. (エビデンスレベルV)
- 5) 神人正寿, 河野志保美, 尹 浩信, ほか: 脂肪織炎を伴った皮膚筋炎の1例, *皮膚臨床*, 2003; 45: 59-62. (エビデンスレベルV)
- 6) Chao YY, Yang LJ: Dermatomyositis presenting as panniculitis, *Int J Dermatol*, 2000; 39: 141-144. (エビデンスレベルV)
- 7) Sabroe RA, Wallington TB, Kennedy CT: Dermatomyositis treated with high-dose intravenous immunoglobulins and associated with panniculitis, *Clin Exp Dermatol*, 1995; 20: 164-167. (エビデンスレベルV)

3 関節リウマチにともなう皮膚潰瘍

序論

関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の原因は, 「血管炎性」と「非血管炎性」に大別され, さらに「非血管炎性」の皮膚潰瘍は, 「静脈鬱滞による下腿潰瘍」, 「圧迫に伴う軟部組織の虚血性壊死による潰瘍」, 「皮膚の脆弱性を基盤とした外傷性潰瘍」, 「関節リウマチに合併しやすい他疾患」などに分類できる. 関節リウマチに合併しやすい他疾患で皮膚潰瘍の原因となるものに壞疽性膿皮症などがある. したがって, 関節リウマチ患者の皮膚潰瘍の診療に際しては, これらの原因や疾患を鑑別して治療することが重要となる. 鑑別の手順であるが, 治療の違いという観点から, まず「血管炎性」と「非

図4 関節リウマチにともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



血管炎性」をしっかりと鑑別することが重要である。関節リウマチに伴う血管炎を総称して「リウマトイド血管炎」というが、本症では他の血管炎（結節性多発動脈炎・アナフィラクトイド紫斑・Wegener 肉芽腫症・Churg-Strauss 症候群など）と比較して侵される血管のレベルが非常に多彩であるのが特徴である。つまり、リウマトイド血管炎は脂肪織の小動脈における壊死性血管炎と真皮の細静脈における白血球破砕性血管炎の両者の特徴を有する（本邦では慣習的に前者を伴う関節リウマチに対して「悪性関節リウマチ」という病名を使用し、後者には狭義の「リウマトイド血管炎」という病名を用いるが、国際的には両者を含めて、関節リウマチに伴う血管炎の総称として「リウマトイド血管炎」を用いる）。

したがって、その臨床症状は多彩であり、皮下結節・網状皮斑・皮膚潰瘍・palpable purpura・血疱・紅色丘疹・斑状紅斑・持久性隆起性紅斑・白色萎縮など一般的に血管炎の存在を疑わせる全ての皮疹が出現しうる。関節リウマチ患者にこれらの皮膚症状がみられた場合は、診断確定のため皮膚生検が必須となる。血管炎が生じている血管のレベルを正確に評価することは、適切な治療法の選択や予後の推測にも役立つため、皮膚生検の有用性は極めて高い。一方、「非血管炎性」の皮膚潰瘍の原因の多くは、強い循環障害と考えられている。関節リウマチ患者の皮膚では血管炎がない場合でも、血管の大小や動静脈に関係なく多くの血管に変

性が認められることが知られており、「静脈鬱滞による下腿潰瘍」、「圧迫に伴う軟部組織の虚血性壊死による潰瘍」（関節の変形や拘縮および装具の不適切な装着などが原因）、「皮膚の脆弱性を基盤とした外傷性潰瘍」などの原因となる。

リウマトイド血管炎は、皮膚症状以外にも間質性肺炎、消化管病変、心病変、多発性単神経炎など、関節リウマチにおける様々な関節外症状の原因となる場合がある。関節リウマチにリウマトイド血管炎が合併する頻度は、0.7～5.4%と報告されている。通常、関節リウマチの活動性が亢進している時期や、関節破壊が進行した症例など、罹病期間が長期にわたる症例（平均罹病期間10～17年）にみられ、女性よりも男性に発症する頻度が高く、血清学的にはリウマチ因子高値例に多い。皮膚症状はリウマトイド血管炎患者の約75～89%で認められ、多くは最初の関節外症状として発症するためリウマトイド血管炎の診断の契機となることが多い。全身症状を伴うリウマトイド血管炎は予後が悪いため、疑わしい皮膚病変は必ず皮膚生検を行い、早期診断早期治療を徹底することが極めて重要となる。

本ガイドラインでは、リウマトイド血管炎の治療および関節リウマチに伴う難治性皮膚潰瘍の治療についての指針を作成し、治療アルゴリズムを図4に示した。

CQ18. リウマトイド血管炎に対してステロイドや免疫抑制薬の全身投与は有用か？

推奨文：リウマトイド血管炎には第一選択として高用量のステロイド（プレドニゾロン 0.5～1 mg/kg/日）を推奨する。十分な効果が得られない場合は免疫抑制薬の全身投与を併用するが、シクロホスファミドパルス療法やアザチオプリン等の併用を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：ステロイド全身投与 B, シクロホスファミドパルス療法 C1, アザチオプリン C1

解説：

・リウマトイド血管炎に対するステロイド全身投与の有用性に関しては、症例集積研究が2編¹⁾²⁾、シクロホスファミドパルス療法の有用性に関しては症例集積研究が3編^{1)～3)}あり、ともにエビデンスレベル V であるが、ステロイドは医療現場では広く使用され有用と考えられており、推奨度 B とした。一方、アザチオプリンの有用性に関してはランダム化比較試験1編¹¹⁾がありエビデンスレベル II であるが、有用性は示されなかったため、推奨度 C1 にとどめた。

・リウマトイド血管炎は関節リウマチに伴う血管炎の総称であるが、臨床的に非常に heterogeneity が高い疾患である。障害される血管は、小血管～大血管まで実に多彩であり、稀ではあるが大動脈炎を生じる場合もある⁴⁾⁵⁾。

・病理組織で真皮の細静脈における白血球破砕性血管炎を認めた場合は、リウマトイド血管炎の予後は良いとする報告がある^{3)～5)}。しかしながら、Chen ら⁴⁾は臨床的に palpable purpura・血疱・皮膚潰瘍を認め、病理組織で真皮全層にわたる細静脈の白血球破砕性血管炎を認めるが脂肪織の小動脈における壊死性血管炎を証明できなかった症例で、比較的早い経過で全身性血管炎により死亡した2例を報告している。この2症例はいずれも多発性単神経炎を合併しており、動脈炎の存在が示唆されている。以上の観察に基づき、真皮の細静脈における白血球破砕性血管炎のみを認めるような症例であっても、画一的に予後良好と考えるべきではないと述べている。むしろ、リウマトイド血管炎は①皮膚病理組織において結節性多発動脈炎に類似した脂肪織小動脈の壊死性血管炎が認められる場合、あるいは②皮膚病理組織において真皮細静脈の白血球破砕性血管炎が認められる場合でも壊疽・消化管出血あるいは穿孔・心病変・多発性単神経炎などの動脈炎を示唆する臨床症状を伴う場合は予後不良と考え、積極

的に免疫抑制療法を行う必要がある。

・リウマトイド血管炎の死亡率は 33～43% と報告されている²⁾⁶⁾⁷⁾。Geirsson ら⁸⁾は、リウマトイド血管炎を合併した関節リウマチ患者 16 名と血管炎を伴わない関節リウマチ患者 16 名を対象に症例対照研究を行っている。リウマトイド血管炎を伴った群では 16 名中 7 名 (43%) が血管炎により死亡しており、死亡例では壊疽、消化管潰瘍あるいは穿孔、心病変の頻度が有意に高かったと報告している。

・治療の時期については、皮疹出現から 12 日目に消化管出血を来した症例も報告されており¹⁾、動脈炎の存在が証明された場合、あるいは強く疑われる場合は可及的速やかに治療を行うことが望ましい。

・リウマトイド血管炎の治療については、少数の臨床試験や症例報告があるのみである^{1)～3)9)10)}。一般的に高用量のステロイド内服（プレドニゾロン 0.5～1 mg/kg/日）が第一選択として使用され、十分な効果が得られない場合にはシクロホスファミドパルス療法が併用されている症例が多く報告されている^{1)～3)9)}。しかしながら、これらの薬剤の至適投与量やその効果に関しては明確な指標はない。Scott ら¹⁰⁾は、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロホスファミドパルス療法の併用を 4 クール行う群とアザチオプリン、D-ペニシラミン、クロラムブシル、高用量のプレドニゾロンをそれぞれ単独で使用した群を比較する症例集積研究を行い、前者では皮膚潰瘍や神経症状が早期に改善し、再発率も低かったが (24% v.s. 54%)、死亡率には有意差がなかった (24% v.s. 29%) と報告している。

・リウマトイド血管炎に対するアザチオプリンの有用性については、Nicholls ら¹¹⁾により 15 例を対象としたランダム化比較試験で検討されている。7 例に実薬（アザチオプリン 2.5 mg/kg）、8 例にプラセボが投与されたが、アザチオプリンの有用性は示されなかったと報告している。

文献

- 1) Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR: Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine*, 1981; 60: 288-297. (エビデンスレベル V)
- 2) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in Northwestern Spain, 1988-1997: Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine Baltimore*, 1999; 78: 292-308. (エビデンスレベル V)

- 3) Abel T, Andrews BS, Cunningham PH, Brunner CM, Davis JS, Horowitz DA: Rheumatoid vasculitis: effect of cyclophosphamide on the clinical course and levels of circulating immune complexes, *Ann Intern Med*, 1980; 93: 407-413. (エビデンスレベル V)
- 4) Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S: Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 905-913.
- 5) Gravalles EM, Corson JM, Coblyn JS, Pinkus GS, Weinblatt ME: Rheumatoid aortitis: a rarely recognized but clinically significant entity, *Medicine*, 1989; 68: 95-106.
- 6) Panush RS, Katz P, Longley S, Carter R, Love J, Stanley H: Rheumatoid vasculitis: diagnostic and therapeutic decisions, *Clin Rheumatol*, 1983; 2: 321-330. (エビデンスレベル V)
- 7) Schneider HA, Yonker RA, Katz P, Longley S, Panush RS: Rheumatoid vasculitis: experience with 13 patients and review of the literature, *Semin Arthritis Rheum*, 1985; 14: 280-286. (エビデンスレベル V)
- 8) Geirsson AJ, Sturfelt G, Truedsson L: Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications, *Ann Rheum Dis*, 1987; 46: 727-733. (エビデンスレベル IVb)
- 9) Winkelstein A, Starz TW, Agarwal A: Efficacy of combined therapy with plasmapheresis and immunosuppressants in rheumatoid vasculitis, *J Rheumatol*, 1984; 11: 162-166. (エビデンスレベル V)
- 10) Scott DG, Bacon PA: Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis, *Am J Med*, 1984; 76: 377-384. (エビデンスレベル III)
- 11) Nicholls A, Snaith ML, Maini RN, Scott JT: Proceedings: controlled trial of azathioprine in rheumatoid vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 1973; 32: 589-591. (エビデンスレベル II)

CQ19. リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対し DDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone) は有用か？

推奨文：リウマトイド血管炎に対する治療として、DDS を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対する DDS の有用性に関しては、症例集積研究が4編^{1)~4)}あり、エビデンスレベル V である。

・病理組織学的に真皮内に白血球破碎性血管炎がみられるような予後良好なタイプや、病理組織学的に結節性多発動脈炎に類似した変化を呈する場合や臨床的に動脈炎の存在が疑われる症例で、ステロイドやシクロホスファミドパルス療法で十分な治療効果が得られない場合に DDS の投与を検討する。

・Bernard ら¹⁾は、リウマトイド血管炎に伴う難治性皮膚潰瘍に対して DDS が有効であった2例を報告している。1例目は難治性皮膚潰瘍に DDS 100 mg/日を追加投与したところ、治療開始後24日目で治癒し、DDS 中止後も潰瘍の再発はみられていない。2例目は、DDS 100 mg とコルヒチン 1 mg の追加投与により難治性皮膚潰瘍が4カ月で治癒している。2例とも病理組織学的に真皮内に白血球破碎性血管炎が認められている。

・以上より、真皮内の白血球破碎性血管炎を示すリウマトイド血管炎に対しては DDS を選択肢の1つとしてもよいと考えられる。一方、皮膚型結節性多発動脈炎や結節性多発動脈炎においても DDS の有効例が報告されている^{2)~4)}。しかしながら、比較試験などによる明らかなエビデンスはなく、単独投与での有効性を示す症例報告も少ない。したがって、リウマトイド血管炎の中で、結節性多発動脈炎に類似した組織像を呈する場合や臨床的に動脈炎の存在が疑われる場合については、他の治療に抵抗性の場合に DDS の投与を考慮しても良いという見解にとどまる。

文献

- 1) Bernard P, Arnaud M, Treves R, Bonnetblanc JM: Dapsone and rheumatoid vasculitis leg ulcerations, *J Am Acad Dermatol*, 1988; 18: 140-141. (エビデンスレベル V)
- 2) Guillevin L: Treatment of polyarteritis nodosa with dapsone, *Scand J Rheumatol*, 1986; 15: 95-96. (エビデンス)

スレベル V)

- 3) Vignes S, Stoyanova M, Vasseur E, Haicault de la Re-gontais G, Hanslik T: Reversible lower limb lymphedema as the first manifestation of cutaneous periarteritis nodosa, *Rev Med Interne*, 2005; 26: 58-60. (エビデンスレベル V)
- 4) Thompson DM, Heaf PJ, Robinsin TW: Australia antigen polyarteritis treated with prednisone and dapsone, *Proc R Soc Med*, 1976; 69: 389-390. (エビデンスレベル V)

CQ20. リウマトイド血管炎の皮膚潰瘍の治療に TNF (tumor necrosis factor) 阻害薬は有用か?

推奨文: 高用量のステロイドやシクロホスファミドパルス療法で十分な治療効果が得られない症例, あるいはこれらの治療薬が使用できない症例では, TNF 阻害薬を選択肢の 1 つとして推奨する.

推奨度: C1

解説:

・リウマトイド血管炎に対する TNF 阻害薬による治療に関しては, 症例集積研究は 9 編^{1)~9)}あり, エビデンスレベル V である.

・リウマトイド血管炎を伴う関節リウマチ患者では, 血管炎を伴わない関節リウマチ患者よりも血清中の TNF- α 濃度が上昇しており, TNF- α 刺激で血管内皮細胞から産生される CX3CL1 の血清中濃度とリウマトイド血管炎の重症度は相関する¹⁰⁾¹¹⁾. したがって, TNF- α はリウマトイド血管炎の発症機序に深く関与している可能性が考えられ, TNF 阻害薬はリウマトイド血管炎にも十分な有用性が期待できる.

・リウマトイド血管炎に対する TNF 阻害薬の有用性に関しては, 症例集積研究と症例報告があるのみである. Puéchal ら¹⁾は, 高用量のステロイドとシクロホスファミドパルス療法に抵抗性であったリウマトイド血管炎に対して TNF 阻害薬が使用された 9 例について検討し, 6 カ月後の評価で 5 例が完全寛解, 1 例が部分寛解, 1 例は無効, 2 例は副作用で投与中止と報告している. 皮膚潰瘍の再発は 2 例で認められ, 治療中止後に再発した 1 例については治療再開により 3 カ月で治癒, 治療中に再発した 1 例については増量により 2 カ月で治癒したと報告している. 症例報告は 10 例あり, 難治性皮膚潰瘍に著効した例が 4 例⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾ある. このように, TNF 阻害薬はリウマトイド血管炎の治療に有用と考えられるが, その副作用や同薬の使用により血管炎が発症する例や悪化する例が存在することから

(CQ21 参照), 従来の治療に抵抗性である症例に限定して使用すべきであると考えられる.

文献

- 1) Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O et al: Anti-tumor necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 880-884. (エビデンスレベル V)
- 2) Richter C, Wanke L, Steinmetz J, Reinhold-Keller E, Gross WL: Mononeuritis secondary to rheumatoid arthritis responds to etanercept, *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 1436-1437. (エビデンスレベル V)
- 3) Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA: Successful treatment of refractory mononeuritis multiplex secondary to rheumatoid arthritis with the anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody infliximab, *Rheumatology (Oxford)*, 2002; 41: 234-235. (エビデンスレベル V)
- 4) Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al: Efficacy of the anti-TNF- α antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients, *Rheumatology (Oxford)*, 2002; 41: 1126-1132. (エビデンスレベル V)
- 5) Unger L, Kayser M, Nusslein HG: Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab, *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 587-588. (エビデンスレベル V)
- 6) Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD: Successful treatment of rheumatoid vasculitis associated foot-drop with infliximab, *J Rheumatol*, 2005; 32: 759. (エビデンスレベル V)
- 7) van der Bijl AE, Allaart CF, Van Vugt J, Van Duinen S, Breedveld FC: Rheumatoid vasculitis treated with infliximab, *J Rheumatol*, 2005; 32: 1607-1609. (エビデンスレベル V)
- 8) Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Quevedo V: Should anti-tumor necrosis factor- α be the first therapy for rheumatoid vasculitis? *J Rheumatol*, 2006; 33: 433. (エビデンスレベル V)
- 9) Benucci M, Li Gobbi F, Saviola G, Manfredi M: Improved rheumatoid digital vasculitis in a patient treated with TNF- α agent blocking (infliximab), *Rheumatol Int*, 2008; 28: 1253-1255. (エビデンスレベル V)
- 10) Flipo RM, Cardon T, Copin MC, Vandecandelaere M,

Duquesnoy B, Janin A: ICAM-1, Eselectin, and TNF- α expression in labial salivary glands of patients with rheumatoid vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 1997; 56: 41-44.

- 11) Matsunawa M, Isozaki T, Odai T, et al: Increased serum levels of soluble fractalkine (CX3CL1) correlate with disease activity in rheumatoid vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 3408-3416.

CQ21. 治療として用いている TNF 阻害薬によりリウマトイド血管炎を発症・悪化させることはあるのか？

推奨文： TNF 阻害薬使用開始後にリウマトイド血管炎が発症・悪化したと考えられる関節リウマチの報告が多数あるため、因果関係が強く疑われる症例では、TNF 阻害薬投与を中止することを選択肢の1つとして推奨する。

推奨度： C1

解説：

・リウマトイド血管炎の発症と TNF 阻害薬の関係については、コホート研究が1編¹⁾ありエビデンスレベル IVa である。

・近年、TNF 阻害薬が広く使用されるようになり、関節リウマチを始めとした多くの自己免疫疾患の治療における有用性が確立された。その一方で、同薬の副作用についても多くの報告が蓄積されて来ている。代表的なものとしては重症感染症、結核を始めとする日和見感染症、脱髄性疾患、リンパ球増殖性疾患などがあるが、最近になり同薬使用後に血管炎、全身性エリテマトーデス、間質性肺疾患などの自己免疫疾患を発症した患者の報告が増えてきている。

・1999年に Brion ら²⁾によって、TNF 阻害薬を使用した後に発症したりウマトイド血管炎の第1例目が報告されて以来、同様の報告が相次ぎ^{3)~8)}、TNF 阻害薬の使用によりリウマトイド血管炎が悪化した症例⁹⁾、視神経症を発症した症例¹⁰⁾、糸球体腎炎を発症した症例¹⁰⁾、ANCA 関連血管炎を発症した症例¹²⁾¹³⁾などが報告されている。Ramos-Casals ら¹⁴⁾は、TNF 阻害薬使用後に自己免疫疾患を発症した226例（関節リウマチ187例、クローン病17例、強直性脊椎炎7例、関節症性乾癬6例、若年性関節リウマチ5例、その他3例）を対象に検討を行い、113例（関節リウマチ95例）において血管炎が発症したと報告している。病理組織学的には白血球破砕性血管炎63%、壊死性血管炎17%、リンパ球性血管炎6%となっており、白血球破砕性血管

炎の像をとることが圧倒的に多い。

・発症率に関しては、Flendrie ら¹⁾のコホート研究では3.9%と報告されている。TNF 阻害薬の使用と血管炎の発症の因果関係に関しては未だ不明であるが、①血管炎の発症時期が TNF 阻害薬による治療を開始した時期と一致すること、②エタネルセプト使用後に血管炎を発症した RA 患者の中に注射部位に皮疹が初発し全身に拡大した症例があること、③TNF 阻害薬中止後に90%以上の症例で血管炎が軽快すること、④同薬の再投与により75%の症例で皮疹が再発・再燃すること、⑤乾癬などその病態に血管炎が関与していない疾患にも血管炎が生じること、などから因果関係が強く疑われている。

・以上より、血管炎が疑われる関節リウマチ患者では TNF 阻害薬の使用の有無を調べ、発症に関与している可能性がある場合は同薬の使用中止を検討すべきである。

文献

- 1) Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL: Dermatological conditions during TNF- α -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Arthritis Res Ther*, 2005; 7: 666-676. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Brion PH, Mittal-Henkle A, Kalunian KC: Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med*, 1999; 131: 634. (エビデンスレベル V)
- 3) Galaria NA, Werth VP, Schumacher HR: Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept, *J Rheumatol*, 2000; 27: 2041-2043. (エビデンスレベル V)
- 4) Cunnane G, Warnock M, Fye KH, Daikh DI: Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2002; 47: 445-449. (エビデンスレベル V)
- 5) McCain ME, Quinet RJ, Davis WE: Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis, *Rheumatology (Oxford)*, 2002; 41: 116-117. (エビデンスレベル V)
- 6) Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, et al: Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series, *J Rheumatol*, 2002; 30: 2287-2291. (エビデンスレベル V)

- 7) Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor- α blocking agents, *J Rheumatol*, 2004; 31: 1955-1958. (エビデンスレベル V)
- 8) Saint Marcoux B, De Bandt M: Vasculitides induced by TNF- α antagonists: a study in 39 patients in France, *Jt Bone Spine*, 2006; 73: 710-713. (エビデンスレベル V)
- 9) Richette P, Dieudé P, Damiano J, Lioté F, Orce P, Bardin T: Sensory neuropathy revealing necrotizing vasculitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis, *J Rheumatol*, 2004; 31: 2079-2081. (エビデンスレベル V)
- 10) ten Tusscher MP, Jacobs PJ, Busch MJ, de Graaf L, Diemont WL. Bilateral anterior optic neuropathy and the use of infliximab, *BMJ*, 2003; 326: 579. (エビデンスレベル V)
- 11) Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al: Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis, *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20: 1400-1406. (エビデンスレベル V)
- 12) Doulton TW, Tucker B, Reardon J, Velasco N. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis, *Clin Nephrol*, 2004; 62: 234-238. (エビデンスレベル V)
- 13) Ashok D, Dubey S, Tomlinson I: C-ANCA positive systemic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab, *Clin Rheumatol*, 2008; 27: 261-264. (エビデンスレベル V)
- 14) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al: Auto-immune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases, *Medicine (Baltimore)*, 2007; 86: 242-251. (エビデンスレベル V)

CQ22. リウマトイド血管炎の治療にリツキシマブ (抗 CD20 抗体) は有用か?

推奨文: 高用量のステロイドやシクロホスファミドパルス療法で十分な治療効果が得られない場合、あるいはこれらの治療薬が使用できない症例では、リツキシマブを選択肢の一つとして推奨する。

推奨度: C1

解説:

- ・リウマトイド血管炎に対するリツキシマブによる

治療に関しては、症例集積研究が4編^{1)~4)}あり、エビデンスレベル V である。

・米国では TNF 阻害薬による治療に抵抗性の関節リウマチに対して、リツキシマブによる治療が食品医薬品局 (FDA) で承認されている⁵⁾⁶⁾。

・リウマトイド血管炎に対するリツキシマブの有効性に関しては、症例報告があるのみである。Hellmann ら¹⁾は、ステロイドおよびメソトレキサートによる治療に抵抗性の難治性皮膚潰瘍を伴ったリウマトイド血管炎患者 2 例に対して、皮膚潰瘍の治療を目的としてリツキシマブ (1,000 mg/2 週×2) を投与し、それぞれ 5 カ月後、7 カ月後に皮膚潰瘍は治癒したと報告している。いずれの症例も目立った副作用は報告されていない。Maher ら²⁾は難治性多発性単神経炎を伴ったリウマトイド血管炎で、エタネルセプトとアナキンラ (IL-1 受容体拮抗薬) が無効であった症例に対してリツキシマブを 700 mg/週×4 を 1 クールとして投与し、3 クール終了後に完全寛解した 1 例を報告し、目立った免疫抑制やその他の副作用もなかったと述べている。また、リツキシマブは ANCA 関連血管炎や HCV 関連クリオグロブリン血症にも有効であった症例が報告されている³⁾⁴⁾。

・以上より、ステロイド、シクロホスファミドパルス療法、TNF 阻害薬による治療に抵抗する難治性リウマトイド血管炎にはリツキシマブを選択肢の一つとして推奨する。しかしながら、リツキシマブ投与により JC ウイルスの活性化による進行性多巣性白質脳症発症が報告されており、慎重に適応を検討すべきである。

文献

- 1) Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, Hallek M, Rubbert A: Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 929-930. (エビデンスレベル V)
- 2) Maher LV, Wilson JG: Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab, *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45: 1450-1451. (エビデンスレベル V)
- 3) Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al: Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 2003; 62:

1230-1233. (エビデンスレベル V)

- 4) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 262-268. (エビデンスレベル V)
- 5) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis, *N Engl J Med*, 2004; 350: 2572-2581.
- 6) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks, *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 2793-2806.

CQ23. 関節リウマチに伴う難治性皮膚潰瘍に白血球除去療法 (leukocytapheresis : LCAP), 顆粒球・単球除去療法 (granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis : GCAP) は有用か?

推奨文： 関節リウマチに伴う血管炎性あるいは非血管炎性の難治性皮膚潰瘍, および難治性壊疽性膿皮症に対して, LCAP や GCAP を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度： C1

解説：

・ 関節リウマチに伴う難治性皮膚潰瘍に対する LCAP や GCAP の有用性に関しては, 症例集積研究が4編^{1)~4)}あり, エビデンスレベル V である。

・ 抗リウマチ疾患修飾薬 (disease modifying antirheumatic drugs : DMARD) や生物学的製剤で十分な治療効果が得られない関節リウマチの関節症状に対して, GCAP は非常に有用性が高い^{1)~3)}。

・ Mori ら¹⁾は関節リウマチ患者に生じた難治性皮膚潰瘍に対して GCAP が有効であった3例を報告している。いずれの症例も関節症状はコントロール良好であったが, 一般的な循環改善薬や外用薬による治療に抵抗性の難治性皮膚潰瘍を合併していた。これらの患者に, GCAP を週1回で5週施行したところ, 全症例において治療終了後に潰瘍が完全に治癒したと報告している。これらの症例は, ①皮膚潰瘍が単発であった, ②皮膚潰瘍以外に血管炎を疑わせるような皮膚症状や

関節外症状はなかった, ③皮膚潰瘍は外傷を受けやすい下腿, 足背にあった, ④関節リウマチのコントロールは良好であった, ⑤皮膚生検でも血管炎の像はなかった, などの共通した特徴を有していることから, 非血管炎性の皮膚潰瘍と考えられる。また, Kaneko²⁾は, 多発性の難治性皮膚潰瘍を伴うリウマトイド血管炎に対して GCAP を5日間隔で10回施行し, 2回目終了後に肉芽形成がみられるようになり, 7回目終了後にはほぼ上皮化したと報告している。

・ GCAP は壊疽性膿皮症の治療にも有用性が高いことが示されている¹⁾⁸⁾。関節リウマチに合併した壊疽性膿皮症に対する GCAP の有用性についての報告はないが, GCAP を治療の選択肢の一つに加えてもよいと考えられる。

・ Hidaka ら⁹⁾は, 治療抵抗性の関節リウマチ患者を対象に LCAP の有用性についてランダム化比較試験を行い, 関節リウマチ患者の関節症状に LCAP が有用であることを示した。他にも治療抵抗性の関節リウマチ患者の関節症状に対して LCAP の有用性を示す報告がある^{10)~13)}。

・ Hidaka ら³⁾はリウマトイド血管炎患者9例に対して, LCAP を週1回のペースで7回施行したところ, 全例において多発性単神経炎, 皮膚潰瘍, 指趾壊疽, リウマチ結節などの血管炎に関連した症状の改善を認めたと報告している。一方, Itoh ら⁴⁾は関節リウマチ患者に生じた難治性皮膚潰瘍に対する LCAP の有効例3例について報告している。2例はリウマトイド血管炎による皮膚潰瘍, 1例は蜂窩織炎後に発症した皮膚潰瘍でリウマトイド血管炎の合併はない。これらの患者に, LCAP を週1回のペースで5回施行したところ, 全症例において治療終了後に潰瘍が完全に治癒したと報告している。また, Fujimoto ら¹⁴⁾は潰瘍性大腸炎に伴う壊疽性膿皮症の治療に LCAP が有用であった1例を報告している。関節リウマチに伴う壊疽性膿皮症に対する LCAP の有用性を示す報告はないが, LCAP を治療の選択肢の一つとしても良いと考えられる。

・ 以上より, 関節リウマチに伴う血管炎性および非血管炎性の難治性皮膚潰瘍, あるいは関節リウマチに伴う壊疽性膿皮症に対し LCAP は試してもよい治療法と考えられる。

文献

- 1) Mori S, Nagashima M, Yoshida K, et al: Granulocyte ad-

- sorptive apheresis for leg ulcers complicated by rheumatoid arthritis: a report on three successfully treated cases, *Int J Dermatol*, 2004; 43: 732-735. (エビデンスレベル V)
- 2) Kaneko T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for refractory skin disease, *Jpn J Apheresis*, 2005; 24: 179-189. (エビデンスレベル V)
- 3) Hidaka T, Suzuki K: Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis, *Ther Apher*, 1997; 1: 212-214. (エビデンスレベル V)
- 4) Itoh Y, Takeshita Y, Ozawa Y, Tohma S, Umemura S: A case report of leukocytapheresis for refractory leg ulcers complicated with rheumatoid arthritis, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 419-424. (エビデンスレベル V)
- 5) Ohara M, Saniabadi AR, Kokuma S, et al: Granulocytapheresis in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Artif Organs*, 1997; 21: 989-994.
- 6) Nagashima M, Yashino S, Tanaka H, Yoshida N, Kashiwagi N, Saniabadi AR: Granulocyte and monocyte apheresis suppresses symptoms of rheumatoid arthritis: a pilot study, *Rheumatol Int*, 1998; 18: 113-118.
- 7) Sanmartí R, Marsal S, Valverde J, et al: Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot multicentre trial, *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44: 1140-1144.
- 8) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 320-321.
- 9) Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, et al: Filtration leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 431-417.
- 10) Kondoh T, Hidaka Y, Kotoh H, Inoue N, Saito S: Evaluation of a filtration lymphocytapheresis (LCP) device for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Artif Organs*, 1991; 15: 180-188.
- 11) Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, et al: Evaluation of filtration leukocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 165-171.
- 12) Ueki Y, Nakamura H, Kanamoto Y, et al: Comparison of lymphocyte depletion and clinical effectiveness on filtration leukocytapheresis in patients with rheumatoid arthritis, *Ther Apher*, 2001; 5: 455-461.

- 13) Kempe K, Tsuda H, Yang K, Yamaji K, Kanai Y, Hashimoto H: Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate, *Ther Apher Dial*, 2004; 8: 197-205.
- 14) Fujimoto E, Fujimoto N, Kuroda K, Tajima S: Leukocytapheresis treatment for pyoderma gangrenosum, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 1090-1092.

CQ24. 関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の治療に末梢循環改善薬は有用か？

推奨文：関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の治療に、アルガトロバン水和物、アルプロスタジル、サルボグレラート、シロスタゾール、ベラプロストなどの末梢循環改善薬を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

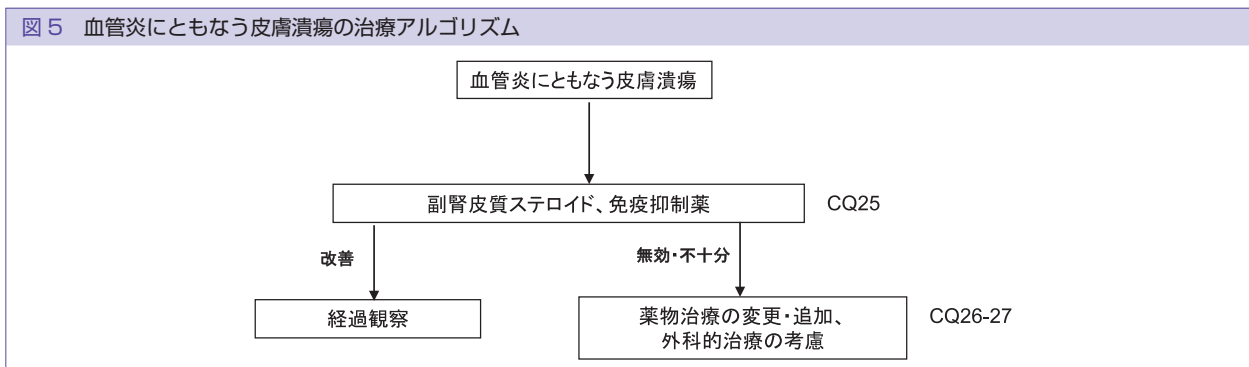
・関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の治療として、末梢循環改善薬の有効性についてはエキスパートオピニオンのみで、エビデンスレベル VI であり、委員会でのコンセンサスに基づき上記薬剤を推奨する治療薬に挙げた。

・Chen ら¹⁾は、リウマトイド血管炎では真皮の細静脈から脂肪織内の小動脈まで非常に幅広い血管に障害を生じること、臨床的に健常に見える皮膚においても、小血管、中血管、大血管と幅広い血管の変性が認められることを報告している。また、Westedt ら²⁾、Fitzgerald ら³⁾は、関節リウマチ患者の健常に見える皮膚でも、約 30% に病理組織学的に血管炎が認められることを報告している。このような異常は血管炎性および非血管炎性に関わらず、潰瘍の治癒期において血行障害の原因となり、創傷治癒を妨げている可能性があり、他の膠原病に伴う皮膚潰瘍に一般的に使用される末梢循環改善薬が有用と考えられる。したがって、現時点では関節リウマチ患者に生じた皮膚潰瘍に対する有用性を示す報告はないが、アルガトロバン水和物、アルプロスタジルなどの注射薬、サルボグレラート、シロスタゾール、ベラプロストなどの末梢循環改善内服薬などは関節リウマチ患者に生じた皮膚潰瘍の治療に有用と考えられる。

文献

- 1) Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S: Clinical

図5 血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 905–913.

- Westedt ML, Meijer CJ, Vermeer BJ, Cats A, de Vries E. Rheumatoid arthritis—the clinical significance of histo—and immunopathological abnormalities in normal skin, *J Rheumatol*, 1984; 11: 448–453.
- Fitzgerald OM, Barnes L, Woods R, McHugh L, Barry C, O’Loughlin S: Direct immunofluorescence of normal skin in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1985; 24: 340–345.

4 血管炎にともなう皮膚潰瘍

序論

皮膚における血管炎はしばしば皮膚潰瘍の直接的な原因となる。血管炎は、病理組織像でみられる壊死性血管炎を病気の主たる原因とした疾患群を指し、原発性（特発性）と続発性にまず分けられる。Chapel Hill 分類では、血管炎を血管の大きさから、大血管、中血管、小血管に分け、小血管レベルは ANCA 関連血管炎の顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss 症候群、Wegener 肉芽腫症の 3 疾患、免疫複合体の関与する Henoch-Schönlein 紫斑病や本態性クリオグロブリン血症性血管炎、そして皮膚白血球破砕性血管炎の計 6 疾患で構成されている。一方、中血管レベルは結節性多発動脈炎と川崎病、大血管レベルは巨細胞血管炎と高安動脈炎が配置されている。このうち、皮膚潰瘍の原因として関連深いのは、小血管レベル 6 疾患と中血管レベルの結節性多発動脈炎、そして、結節性多発動脈炎の皮膚限局型として知られている皮膚型結節性多発動脈炎である。

血管炎が疑われる皮膚潰瘍では、診断確定のための

皮膚生検による病理組織所見がきわめて重要である。皮膚生検にあたっては、皮膚生検部位の詳細な検討をし、可能であれば数カ所の皮膚生検を施行するとよい。しかしながら、皮膚潰瘍部位では、通常好中球を含んだ炎症細胞の稠密な浸潤があるため、潰瘍を含めた皮膚生検では、たとえ壊死性血管炎の組織像が存在していても検出されにくい。さらに、皮膚生検によって皮膚潰瘍を拡大・悪化させる可能性があるため、注意が必要である。一方、血管炎の皮膚症状は皮膚潰瘍の他に、網状皮斑（リベド）や結節、浸潤や圧痛のある紅斑や紫斑が認められることが多い。このため、血管炎が疑われる皮膚潰瘍の診断のために皮膚生検を行う際は、むしろ潰瘍以外の皮疹を十分に吟味して施行した方が壊死性血管炎像の組織像がしやすい。また、通常の皮膚生検病理標本で壊死性血管炎像が発見できない場合でも、その断面以外で検出されることがある。そこで、場合によっては皮膚病理標本の深切り切片の検討を行うことも必要になる。

本ガイドラインでは、癌、感染症、薬剤等に伴う続発性血管炎は除いて、原発性（特発性）血管炎での皮膚潰瘍を中心に述べる。また、治療アルゴリズムを図 5 に示した。血管炎による皮膚潰瘍の治療を考える場合には、原病の活動性をいかにコントロールするかが重要であり、本ガイドラインでは血管炎自体の治療についても言及しているが、詳細については日本皮膚科学会の血管炎・血管障害ガイドライン¹⁾を参照されたい。

文献

- 1) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095–2187.

CQ25. 血管炎による皮膚潰瘍の治療において、ステロイドや免疫抑制薬の全身投与は有用か？

推奨文：血管炎による皮膚潰瘍の治療に、ステロイドの全身投与を推奨し、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン等の免疫抑制薬の全身投与を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：ステロイド全身投与 B, アザチオプリン, シクロホスファミド, シクロスポリン C1

解説：

・血管炎による皮膚潰瘍の治療におけるステロイドと免疫抑制薬の全身投与に関しては、それぞれ症例集積研究が3編^{1)~3)}と1編⁴⁾あり、ともにエビデンスレベルIVである。しかし、ステロイドの全身投与は医療現場では広く使用されているため推奨度Bとした。

・血管炎による皮膚潰瘍の治療には、抗炎症作用の強い薬としてステロイドが第一選択として挙げられ、即効性をもち有効である^{1)~3)}。皮膚潰瘍を伴う血管炎では、潰瘍周囲に発赤や腫脹、熱感などの皮膚症状、血清CRP高値や赤沈亢進といった炎症反応の上昇を伴うことが多い。こうした病態には、ステロイド全身投与が奏効する。

・潰瘍形成のない皮膚型結節性多発動脈炎39例と潰瘍形成のある40例に分けてなされたコホート研究⁵⁾では、前者はほとんどの症例でステロイドは有効であるが、後者は前者より神経障害の合併が多く、プレドニゾロン60~80mg/日で軽快を認めるものの、減量でほとんどが再燃し、うち8例では10年以上潰瘍形成を繰り返している。

・潰瘍形成を伴う皮膚症状、神経・筋症状の再発を繰り返した皮膚型結節性多発動脈炎の活動期はプレドニゾロン40mg/日、維持期は10~20mg/日が投与されている⁶⁾。

・ステロイドの治療で効果不十分な例や長期投与となった症例では、免疫抑制薬の併用が行われる⁴⁾。血管炎の多くが慢性で長期的な経過をとるので、初回は奏効するステロイドでも長期にわたる投与となり、さまざまな問題点がでてくる。すなわち、骨粗鬆症や動脈硬化といったさまざまな副作用、血栓形成を起こしやすい傾向などである。そこで、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン等の免疫抑制薬を投与する⁴⁾。免疫抑制薬の投与の詳細については日本皮膚科学会の血管炎・血管障害ガイドライン⁷⁾を参照されたい。

・皮膚潰瘍を伴う血管炎には、数ある免疫抑制薬の

うちどの薬剤がより効果的であるのか、またその投与方法をどうするのか、ステロイドの投与方法も含めて、今後さらなる検討が必要といえる。

文献

- 1) Mimouni D, Ng PP, Rencic A, Nikolskaia OV, Bernstein BD, Nousari HC: Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 789-794. (エビデンスレベル V)
- 2) Kumar L, Thapa BR, Sarkar B, Walia BN: Benign cutaneous polyarteritis nodosa in children below 10 years of age—a clinical experience, *Ann Rheum Dis*, 1995; 54: 134-136. (エビデンスレベル V)
- 3) Gottrup F, Karlsmark T: Leg ulcers: uncommon presentations, *Clinics in Dermatol*, 2005; 23: 601-611. (エビデンスレベル VI)
- 4) Mekkes JR, Loots MA, Van Der Wal AC, Bos JD: Causes, investigation and treatment of leg ulceration, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 388-401. (エビデンスレベル VI)
- 5) Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE: Cutaneous periarteritis nodosa. A clinicopathological study of 79 cases, *Br J Dermatol*, 1997; 136: 706-713. (エビデンスレベル IV)
- 6) Chen K-R: Cutaneous polyarteritis nodosa: A clinical and histopathological study of 20 cases, *J Dermatol*, 1989; 16: 429-442. (エビデンスレベル V)
- 7) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.

CQ26. 血管炎による皮膚潰瘍の治療において、免疫グロブリン大量静注療法は有用か？

推奨文：血管炎による皮膚潰瘍の治療に、他の治療が奏効しない際、免疫グロブリン大量静注療法を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・血管炎による皮膚潰瘍の治療における免疫グロブリン大量静注療法に関しては、結節性多発動脈炎についての症例集積研究が1編¹⁾、livedoid血管炎についての症例集積研究が3編^{2)~4)}あり、エビデンスレベルVである。

・免疫グロブリン大量静注療法は、第一選択薬ではない。抗炎症薬としてのステロイド、免疫抑制薬や、局所循環改善や血栓形成に対応した抗血栓療法が奏効しない症例に関して、免疫グロブリン大量静注療法が試すべき治療として位置付けされている^{1)~5)}。

・血管炎の治療に関して、免疫グロブリン大量静注療法は現行の医療保険制度の下では、適応疾患外でありかつ高価である点から、用いることが難しいのが現状であるが、Churg-Strauss 症候群(アレルギー性肉芽腫性血管炎)の難治例に関しては、免疫グロブリン大量静注療法の保険適応が認められている。今後、その他の血管炎における難治性潰瘍においても、投与すべき症例や時期の検討が必要である。

・免疫グロブリン大量静注療法で血栓塞栓症を生じる場合があるので、注意が必要である。

文献

- 1) Asano Y, Ihn H, Maekawa T, Kadono T, Tamaki K. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 396-398. (エビデンスレベル V)
- 2) Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al: Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 574-579. (エビデンスレベル V)
- 3) Ravat FE, Evans AV, Russell-Jones R: Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*, 2002; 147: 166-169. (エビデンスレベル V)
- 4) Ong CS, Benson EM: Successful treatment of chronic leucocytoclastic vasculitis and persistent ulceration with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*, 2000; 143: 447-449. (エビデンスレベル V)
- 5) Gottrup F, Karlsmark T: Leg ulcers: uncommon presentations. *Clinics in Dermatol*, 2005; 23: 601-611. (エビデンスレベル VI)

CQ27. 血管炎による皮膚潰瘍に対し、外科的治療を行ってよいか？

推奨文：血管炎による皮膚潰瘍に対する治療は保存的治療を優先すべきで、骨切断/関節離断術を含めた外科的治療の有用性に対する十分な根拠がないので(現

時点では)推奨できない。

推奨度：C2

解説：

・血管炎で生じた皮膚潰瘍に対する外科的治療に関しては、症例対照研究1編と症例集積研究2編があり、エビデンスレベル IVb である。これらの研究では有用性は示されておらず、委員会のコンセンサスとも一致したため推奨度 C2 とした。

・保存的治療で治癒が期待できない皮膚潰瘍では、できる限り低侵襲な外科的治療から検討することが望ましい。リウマトイド血管炎の患者に pinch skin graft を施行した報告¹⁾でも軽快例は少ない。

・難治性の皮膚潰瘍を有する血管炎の患者に対し、骨髄露出閉鎖療法と suction blister を組み合わせた報告²⁾では、奏効せずに最終的に骨切断を要した。

・血管炎潰瘍に対して保存的治療のみでほとんどの症例で上皮化が得られた報告がある³⁾。一方で、血管炎の潰瘍は、再発率の高さからも外科的治療の適応は乏しい。

・血管炎の潰瘍に対する外科的治療では、保存的治療よりも良好な結果を得られた報告はなく、外科的治療はすすめられない。広範囲の壊疽などにより骨切断/関節離断術を要する場合には、血管炎の病勢の評価と血流評価を十分に行ったうえで慎重に適応を検討すべきである。

文献

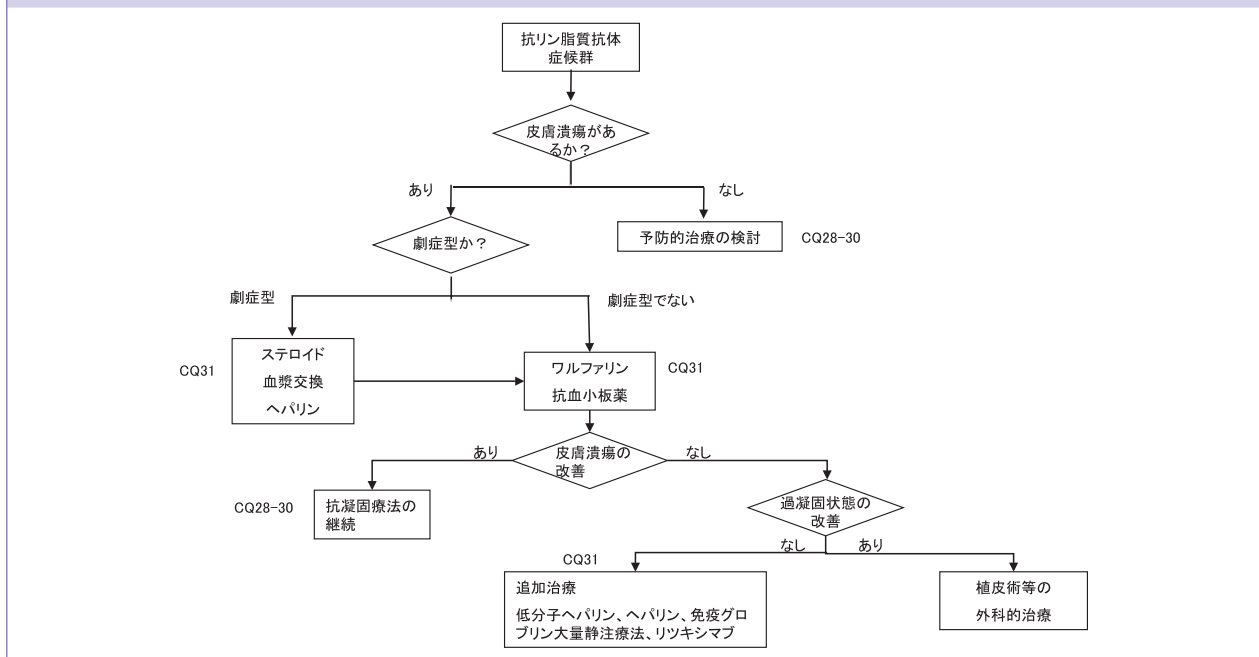
- 1) Oien RF, Hakansson A, Hansen BU: Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis—a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology*, 2001, 40: 816-820. (エビデンスレベル V)
- 2) Macadam R, Berridge DC: Use of split-skin grafting in the treatment of chronic leg ulcers. *Ann R Coll Surg Engl*, 1995, 77: 222-223. (エビデンスレベル V)
- 3) 佐藤典子, 真家興隆, 高橋伸也: 当科の難治性下腿潰瘍—症例の分類および予後を中心に—. *臨皮*, 1991, 45: 477-480. (エビデンスレベル V)

5 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍

序論

抗リン脂質抗体を有し、動静脈血栓症もしくは不育

図6 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



症を生じた場合に抗リン脂質抗体症候群と診断される。皮膚および皮下組織にも動脈血栓症は生じるため、様々な皮膚症状を呈し、しばしば難治性の皮膚潰瘍を形成する。

抗リン脂質抗体症候群の頻度の高い症状として、脳・心臓・肺・四肢の動脈血栓症、習慣性流産、血小板減少、てんかんなどの精神神経症状、皮膚症状、網膜中心動脈血栓症などの眼症状、肝・腎障害などが挙げられる。その中でも抗リン脂質抗体症候群の初発症状として皮膚病変は極めて重要である。Francesらは200例の抗リン脂質抗体症候群の検討で、初発症状としての皮膚病変が31%、全経過で皮膚病変が49%にみられており、さらに最も多い皮疹は網状皮斑で、全体の25%に認められたと報告している¹⁾。同様にCerveraらは1,000例の抗リン脂質抗体症候群の検討で、初発症状としての皮膚病変が29%、全経過で皮膚病変が40%にみられており、網状皮斑が24%、皮膚梗塞による壊死は5.5%に認められたと報告している²⁾。したがって、皮膚病変が初発症状である抗リン脂質抗体症候群の症例は多く、網状皮斑や皮膚潰瘍を認める場合、他臓器の血栓症がなくても抗リン脂質抗体症候群の有無について積極的に検査するべきである。

抗リン脂質抗体症候群のその他の皮膚症状として壊疽、爪下出血、壊疽性膿皮症様皮疹、電撃性紫斑、肢端部チアノーゼ、レイノー症状、デゴス病様皮疹、斑

状萎縮症などが現在まで報告されている³⁾。その他下腿にみられる網目状の紫斑は抗リン脂質抗体症候群のみでなく鑑別すべき疾患として、リベド血管症、結節性多発動脈炎、皮膚アレルギー性血管炎、血管炎を伴う関節リウマチ、クリオグロブリン血症性紫斑、高 γ グロブリン血症性紫斑、Protein C/S欠乏症・欠損症、バザン硬結性紅斑・梅毒などが挙げられる。難治性皮膚潰瘍に加えて網状皮斑がみられたとしても、臨床像のみでは上記疾患の鑑別は困難であるため、血液検査や組織所見から病因を検討しなければならない。すでに疼痛を伴う皮膚潰瘍があるうえに、潰瘍面を拡大させてしまうリスクのある検査を躊躇してしまいがちであるが、皮膚潰瘍の成因として血栓が関与しているのか、血管炎が関与しているのか、障害血管の深さや太さを捉えるために皮膚生検は必須の検査である。侵襲のある検査であるため、何回も繰り返すことなく、少ない回数で表皮から脂肪織までしっかりと組織採取することが望ましい。

上記の考え方に基づいて作成した治療アルゴリズムを図6に示す。抗リン脂質抗体症候群の治療の主体は抗凝固薬である。それに加えて、経験的に循環改善薬の併用は一定の効果がみられることがあり、試みてもよい治療と考えられる。ステロイド投与については、過凝固状態を引き起こす可能性がある一方、皮膚潰瘍形成に伴う二次的な炎症を制御することにより、潰瘍

治療に有用な症例もあり、一定のコンセンサスは得られておらず、議論の余地があるところである。

抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の治療には、抗リン脂質抗体症候群自体のコントロールが不可避であり、本ガイドライン策定にあたっては、日本皮膚科学会の血管炎・血管障害ガイドライン⁴⁾を一部引用した。

文献

- 1) Frances C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC: Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1785-1793.
- 2) Cervera R, Piette JC, Font J, et al: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients, *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 1019-1027.
- 3) Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR: Antiphospholipid syndrome and the skin, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 970-982.
- 4) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.

CQ28. 抗リン脂質抗体症候群にみられる皮膚潰瘍の予防に抗凝固薬療法は有用か？

推奨文： 静脈血栓症による皮膚潰瘍を生じたことのある例では、その予防にワルファリンによる治療を行うことを推奨する。一方、これまでに皮膚潰瘍を生じたことのない例では、選択肢の1つとして推奨する。

推奨度： 潰瘍を生じたことのある例の再発予防：B, 潰瘍を生じたことのない例の予防：C1

解説：

・血栓症の予防に関するワルファリン治療に関してはシステマティックレビュー¹⁾があるが、皮膚潰瘍の予防に関してはエキスパートオピニオンのみであり、エビデンスレベルVである。しかしながら、これまでに潰瘍を生じたことのある例では実地臨床で広く用いられており、推奨度をBとした。一方、これまでに症状の既往のない例に対しての予防投与に関してはC1にとどめた。

・静脈血栓症の二次予防として、これまで症例集積研究²⁾³⁾で高度のワルファリン療法が必要と考えられて

きた。しかし、血栓症の既往を有する抗リン脂質抗体陽性114例の平均2.7年間経過観察で、高いPT-INR (3.1~4.0) の治療を受けた患者の血栓再発率は10.7%であったのに対し、中程度のPT-INR (2.0~3.0) の治療を受けた患者では3.4%であった⁴⁾。さらに血栓症の既往を有する抗リン脂質抗体陽性109例の3.6年間経過観察でも、高いPT-INR の治療を受けた患者の血栓再発率は11.1%であり、中等度のPT-INR の治療を受けた患者では、5.5%であった⁵⁾。これら2つのランダム化比較試験のメタアナリシスから高いPT-INR と中等度のPT-INR の間では血栓再発率および重大な出血の頻度には差がなく、微小出血の頻度は高いINR で有意に増加することが明らかとなった¹⁾。従って、より高いPT-INR (3.0以上) が、中等度のPT-INR (2.0~3.0) より有効とはいえず、むしろ出血のリスクが高まるため、静脈血栓症に対しては中等度のPT-INR (2.0~3.0) が推奨される。

・動脈血栓症については、最近の報告でも治療の見解の一致は得られていない。血栓症の再発抑制に有効であったとする最近の研究に共通するものはワルファリンである¹⁾⁶⁾⁷⁾。ただし至適PT-INR は不明である。以上の結果は欧米人を対象としたものであり、日本人についての報告はなく、また日本人での至適PT-INR を検討した研究はない。

文献

- 1) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW: Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review, *JAMA*, 2006; 295: 1050-1057.
- 2) Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients, *Ann Intern Med*, 1992; 117: 303-308.
- 3) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome, *N Engl J Med*, 1995; 332: 993-997.
- 4) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome, *N Engl J Med*, 2003; 349: 1133-1138.
- 5) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of re-

current thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*, 2005; 3: 848-853.

- 6) Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thromboocclusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*, 2004; 291: 576-584.
- 7) Erkan D, Lockshin MD: New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006; 32: 129-148.

CQ29. 抗リン脂質抗体症候群にみられる皮膚潰瘍の予防に抗血小板薬は有用か？

推奨文：血栓症のハイリスク群やワルファリンのみでは血栓症が再発する例では、アスピリンをはじめ、チクロピジン、ジビリダモールなどの抗血小板薬の併用を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・抗リン脂質抗体症候群にみられる皮膚潰瘍の一次予防のための少量アスピリンなどの抗血小板薬投与の有用性に関しては、エキスパートオピニオンのみでエビデンスレベルVであり、推奨度C1とした。

・ワルファリン投与のみでは潰瘍が再発する場合において、ワルファリンに加えて少量アスピリン、チクロピジン、ジビリダモールなどの抗血小板薬を併用することに関しては、その有用性はエキスパートオピニオンのみでエビデンスレベルVである。

・継続的に抗リン脂質抗体が検出されるものの、血栓症の既往のない患者に対して、少量のアスピリン内服が血栓の予防に有用であるとこれまで考えられてきたが¹⁾、2007年Erkanらが多施設共同ランダム化比較試験で少量アスピリンの一次予防の有効性を否定する結果を報告した²⁾。血栓症・不育症の既往のない抗リン脂質抗体持続陽性例98例を対象に2.3年の観察期間中の急性血栓塞栓症の発生率を少量アスピリンとプラセボで比較し、有意差を認めなかった。したがって現時点ではアスピリンによる血栓症の一次予防の有用性の証拠は得られていない。

・しかしながら、エキスパートオピニオンとして①フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体型のLA陽性例、②抗 β_2 glycoprotein I依存性カルジオリピン抗体が高抗体価である例、③血栓症のリスクファクター（糖尿病、高血圧、脂質代謝異常など）が

ある例、④血栓傾向のマーカーであるプロトロンビンフラグメント1+2高値例、⑤血管炎を伴う例、⑥大量ステロイド投与例（パルス療法を含む）ではアスピリンによる一次予防を考慮するべきであるという意見もある。

・ワルファリン投与のみでは血栓症による皮膚潰瘍が再発する例では、ワルファリンに加えて少量アスピリン、チクロピジン、ジビリダモールなどの抗血小板薬が併用され、有効例も経験されているが、その有用性の証拠は得られていない。

・さらにワルファリンと抗血小板薬との併用では、出血のリスクがさらに上昇するため、臨床症状や検査所見を検討しながら慎重に投与する必要がある。

文献

- 1) Alarcon-Segovia D, Boffa MC, Branch W, et al: Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus*, 2003; 12: 499-503.
- 2) Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al: Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 2382-2391.

CQ30. 抗リン脂質抗体症候群による皮膚潰瘍の予防として抗凝固薬はいつまで継続すべきか？

推奨文：永続的な投与を選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・抗凝固薬の投与期間に関しては、非ランダム化比較試験が1編¹⁾あるが皮膚潰瘍に対する効果は言及されておらず、エキスパートオピニオンのみでエビデンスレベルVである。

・抗リン脂質抗体症候群の血栓症の特徴は、動脈・静脈、大血管・小血管・毛細血管のいずれにも生じ、無治療の場合最初の血栓症発症から6カ月以内に50%、2年以内に80%の症例で血栓症を再発すると言われている²⁾。

・有意差は見いだされていないが、34例の抗カルジオリピン抗体陽性患者を用いた4年間経過観察の非ランダム化比較試験で、ワルファリンを中止した群では20%が血栓の再発をきたしたが、抗凝固療法を継続した群では5%のみが血栓を再発したという報告もある¹⁾。

・上記より永続的な予防投与が必要と考えられているが、明確な根拠はない。ただし、抗凝固療法継続例で出血傾向が生じた際は、予後不良となる可能性があり注意を要する。

文献

- 1) Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S: Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group, *Am J Med*, 1998; 104: 332-338.
- 2) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome, *N Engl J Med*, 1995; 332: 993-997.

CQ31. 抗リン脂質抗体症候群にみられる皮膚潰瘍の治療として有用なものは何か？

推奨文：広汎な皮膚壊死や指端壊死を伴う劇症型抗リン脂質抗体症候群では、ステロイド、血漿交換、ヘパリンなどの集学的な治療を行うことを選択肢の1つとして推奨する。劇症型以外では、ワルファリンを中心とする抗凝固療法や抗血小板薬による治療を行うことを選択肢の1つとして推奨する。

推奨度：C1

解説：

・多臓器の血栓症や広範な皮膚壊死、指端壊死などがみられる劇症型抗リン脂質抗体症候群では、ステロイド、血漿交換、ヘパリンを併用した集中的な治療が必要であり、抗リン脂質抗体症候群の広汎な皮膚壊死や指端壊死に対する動脈血栓症に準じた治療に関しては、症例集積研究が1編¹⁾あり、エビデンスレベルVである。

・指尖壊死、広範な皮膚壊死、皮膚潰瘍などの重大な皮膚病変の多くは動脈血栓症である。難治性の皮膚潰瘍や広範囲の皮膚壊死がみられる例では、多臓器の血栓症も生じている可能性が高く、眼・脳・肺・心

臓・腎臓・下肢血管等の血栓症の評価が必須である。また、難治性皮膚潰瘍・皮膚壊死に対して、ヘパリン、低分子ヘパリンを含む強力な抗凝固療法が有効であったとする報告¹⁾がある。

・前述の他臓器の血栓症の評価をしたうえで、重篤な皮膚病変に対して動脈血栓症に準じた治療を試みても良いと思われる。

・劇症型でない抗リン脂質抗体症候群の皮膚潰瘍に対しては、ワルファリンを中心とした抗凝固薬と症例によっては抗血小板薬を併用する。

・劇症型抗リン脂質抗体症候群の急性期以降では、ワルファリンを中心とした抗凝固薬と症例によっては抗血小板薬併用による継続的な二次血栓予防が必要である。

・ワルファリンや抗血小板薬の併用においても過凝固状態が改善されない例では、病因と考えられている抗リン脂質抗体自体を減少させる目的で、免疫グロブリン大量静注療法²⁾やリツキシマブ投与³⁾が試みられているが、有効性は症例報告が散見される段階であり、これらの治療法の適応は現時点では慎重であるべきと考えられる。

・ワルファリンや抗血小板薬の併用によって過凝固状態が改善された後に、皮膚潰瘍が残存する例では、植皮術などの外科的療法も試みてよい。

文献

- 1) Frances C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC: Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1785-1793. (エビデンスレベルV)
- 2) Konova E: Intravenous immunoglobulin therapy in antiphospholipid syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005; 29: 229-236. (エビデンスレベルV)
- 3) Kumar D, Roubey RA: Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome, *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12: 40-44. (エビデンスレベルV)