

## 限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

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

浅野善英<sup>1</sup> 藤本 学<sup>2</sup> 石川 治<sup>3</sup> 佐藤伸一<sup>4</sup> 神人正寿<sup>5</sup> 竹原和彦<sup>6</sup>  
長谷川稔<sup>7</sup> 山本俊幸<sup>8</sup> 尹 浩信<sup>9</sup>

## 1. 診断基準

## 限局性強皮症の診断基準

以下の三項目をすべて満たす。

- ・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、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）癬痕、硬化性脂肪織炎

## 2. 重症度分類

## 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

- ・筋病変を伴うもの（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伴うもの 2点
  - ・患肢の成長障害を伴うもの 2点
  - ・中枢神経障害を伴うもの 2点
  - ・脳血管障害を伴うもの 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）を伴うもの 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
- ・3 cm 以上の皮疹が4個以上認められるもの

- 1) 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
- 2) 筑波大学医学医療系皮膚科教授
- 3) 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
- 4) 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
- 5) 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
- 6) 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授
- 7) 福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学教授
- 8) 福島県立医科大学医学部皮膚科教授
- 9) 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

・全身を頭頸部、左・右上肢、体幹前面・後面、左・右下肢の7カ所に分けた場合、その2つ以上の部位に皮疹が分布しているもの

## 3. 診療ガイドライン

## CQ1 本症はどのように分類できるか？

**推奨文：**限局性強皮症は、臨床的特徴と組織学的特徴に基づき、欧州小児リウマチ学会が提案した Padua Consensus classification の5病型、つまり circumscribed morphea, linear scleroderma, generalized morphea, pansclerotic morphea, mixed morphea に分類することを推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**限局性強皮症は臨床的特徴と組織学的特徴によりいくつかの病型に分類できる。現在までいくつかの病型分類が提唱されているが<sup>1)~4)</sup>、その草分的な分類は1961年に Tuffanelli と Winkelmann により提唱された分類である（表4）<sup>1)</sup>。同分類では、本症は皮疹の形態と分布に基づき morphea, linear scleroderma, generalized morphea の3つの病型に分類されている。各々の病型の特徴は以下の通りである。

**Morphea（斑状強皮症）**

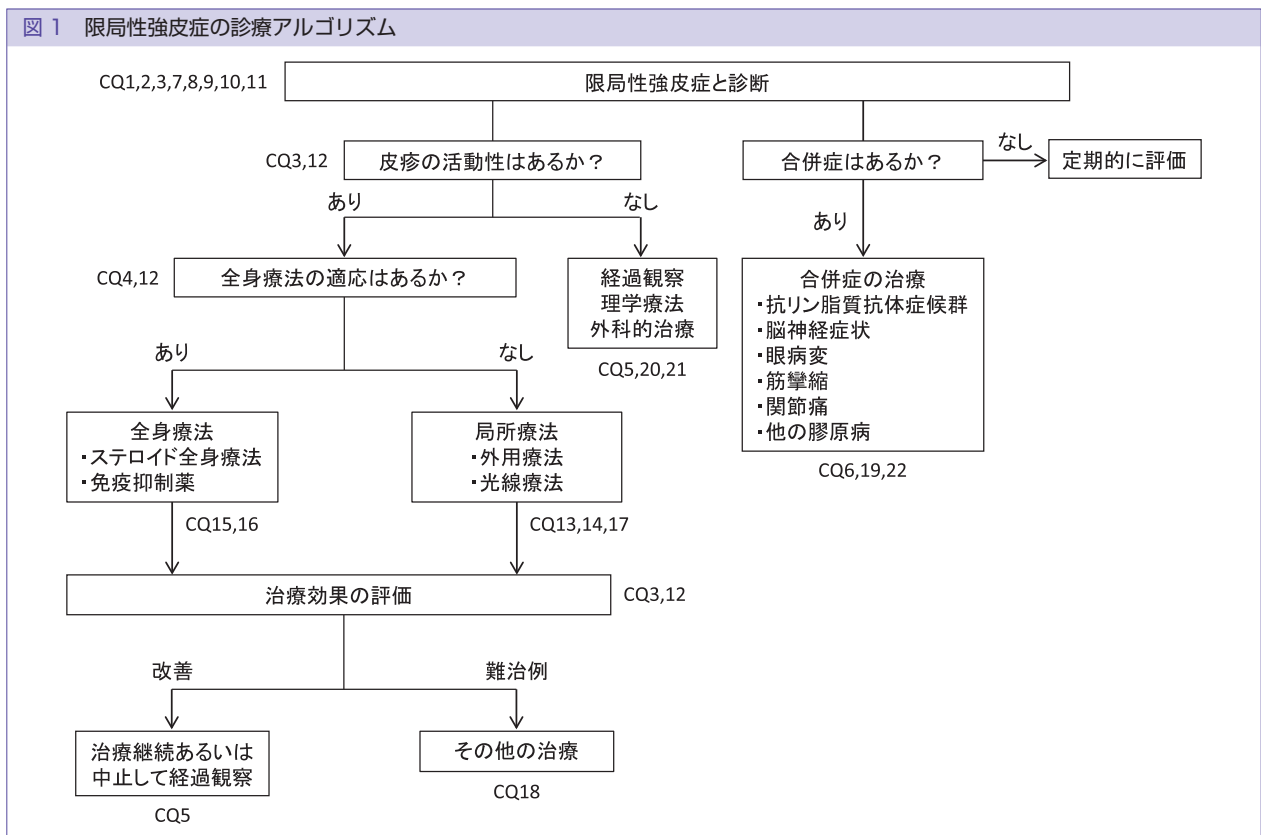
通常1～数個までの類円形から楕円形の境界明瞭な

表1 新 Minds 推奨グレード

推奨の強さの提示について	
推奨グレード	
1	強く推奨する
2	提案する
なし	決められない場合
エビデンスのレベル分類	
A	効果の推定値に強く確信がある
B	効果の推定値に中程度の確信がある
C	効果の推定値に対する確信は限定的である
D	効果の推定値がほとんど確信できない

旧エビデンスレベル分類		本ガイドラインにおけるエビデンスレベル分類	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス	A	I, II
II	1つ以上のランダム化比較試験による	B	III
III	非ランダム化比較試験による	C	IV
IV <sup>a</sup>	分析疫学的研究(コホート研究)	D	VまたはVI
IV <sup>b</sup>	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)		
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)		
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見		

推奨文は推奨の強さにエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記する。  
 (例) 1) 患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する(1A) = (強い推奨, 強い根拠に基づく)  
 2) 患者Pに対して治療Cに比べ治療Iを行うことを提案する(2C) = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)  
 3) 患者Pに対して治療Cも治療Iも行わないことを提案する(2D) = (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)  
 4) 患者Pに対して治療Iを行わないことを強く推奨する(1B) = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)



局面が軀幹ないし四肢に散在性に生じる。個々の皮疹は紅斑局面から硬化局面まで様々な様態を呈するが、特にその初期の皮疹は特徴的であり、中央が象牙様光沢を有し、辺縁にはライラック輪と呼ばれる炎症を反映した発赤を伴う。大人で最も多い病型であり<sup>5)~7)</sup>、線維化・炎症は主に真皮網状層を侵す。

**Linear scleroderma (線状強皮症)**

小児および若年者に高頻度に生じる病型で、小児に生じる限局性強皮症の40~70%を占める<sup>4)7)8)</sup>。一般に、

四肢、顔面、頭部に境界が比較的不明瞭で陥凹した片側性の線状ないし帯状の色素の変化を伴う硬化局面として分布する。通常ブラシュコ線に沿った分布を示すため、体細胞モザイクが本症の一因ではないかと考えられている<sup>9)</sup>。病変はしばしば深部に及び、脂肪組織・筋・腱・骨の萎縮を引き起こす。四肢では、変形・関節拘縮を誘導し、小児では患肢の成長を妨げる。頭部では、軽度の陥凹と脱毛を伴う線状の萎縮性局面として出現し、皮膚は表面平滑で光沢を有し、象牙色(色

表3 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 本症はどのように分類できるか？	1D	限局性強皮症は、臨床的特徴と組織学的特徴に基づき、欧州小児リウマチ学会が提案した Padua Consensus classification の5病型、つまり circumscribed morphea, linear scleroderma, generalized morphea, pansclerotic morphea, mixed morphea に分類することを推奨する。
CQ2 皮膚生検は診断のために有用か？	1D	限局性強皮症の診断のため、皮膚生検を行うことを推奨する。
CQ3 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？	2D	本症の診断に役立つ疾患特異性の高い血液検査所見はない。抗一本鎖 DNA 抗体は本症の約50%で陽性となり、疾患活動性と抗体価が相関する場合が多いため、本症の疾患活動性のマーカーとして参考にすることを提案する。
CQ4 本症の病変の広がりや評価に有用な画像検査は何か？	1C	限局性強皮症の病変の皮膚およびその下床の組織(脂肪組織・筋・腱・骨)への広がりを評価するには、造影MRIおよびドップラー超音波が有用である。特に骨への病変の広がりも正確に評価できる点で、造影MRIを行うことを推奨する。剣創状強皮症では、脳病変を評価する検査としてCT, MRI, 脳波, SPECTを推奨する。
CQ5 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？	2C	限局性強皮症は一般に3～5年で約50%の症例で疾患活動性がなくなるが、再燃する場合もある。特に小児期発症の線状強皮症では再燃率が高く、長期にわたり注意深く経過をみることを提案する。
CQ6 本症の注意すべき合併症は何か？	2C	皮膚の下床の組織に病変がおよぶ病型では、脂肪組織・筋・腱・骨の傷害・線維化による関節・筋症状、剣創状強皮症では、脳病変による症状、眼症状を合併する場合がある。また、本症はしばしば他の自己免疫疾患を合併し、リウマチ因子陽性の場合や generalized morphea では関節炎・関節痛を伴う頻度が高い。したがって、本症の診療にあたってはこれらの合併症の検索を行うことを提案する。
CQ7 本症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？	なし	限局性強皮症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は異なる疾患である。
CQ8 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？	1D	限局性強皮症は、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管の異常、内臓病変、全身性強皮症に特異的な自己抗体を欠く点などに留意して、全身性強皮症と鑑別することを推奨する。
CQ9 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？	なし	限局性強皮症と全身性強皮症は異なる疾患であり、限局性強皮症が全身性強皮症に移行することはない。
CQ10 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か？	なし	Parry-Romberg 症候群の一部は linear scleroderma の一亜型と考えられている。
CQ11 本症と深在性エリテマトーデスの鑑別に役立つ所見は何か？	2D	深在性エリテマトーデスは、①炎症期に圧痛を伴う皮下硬結を伴う、②脂肪組織に限局した炎症であり、筋や骨には病変は及ばない、③ブラシュコ線に沿った分布は示さない、④炎症期には病理組織学的に好中球浸潤と核破砕像を伴う小葉性脂肪織炎と脂肪組織の変性・ヒアリン化を特徴とする、⑤ループスバンドテストが60～70%で陽性となる、などの点に留意して限局性強皮症と鑑別することを提案する。
CQ12 どのような皮膚病変を治療対象とするべきか？	活動性のある皮膚病変：1D, 活動性のない皮膚病変：2D	活動性のある皮膚病変は、局所療法・全身療法による治療を行うことを推奨する。活動性のない皮膚病変は、機能障害や整容的問題に対して理学療法や外科的治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ13 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？	1D	活動性のある病変に対して、副腎皮質ステロイド外用薬を推奨する。
CQ14 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？	1B	活動性のある病変に対して、タクロリムス外用薬は有用であり推奨する。
CQ15 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？	1C	全身療法の適応がある皮膚病変に対してステロイド全身療法は有用であり推奨する。
CQ16 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？	メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法は2B, メソトレキサート単独は2C, シクロスポリンは2D, ミコフェノール酸モフェチルは2C	全身療法の適応がある皮膚病変に対して、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の有用性が示されており、治療の選択肢の一つとして提案する。メソトレキサート単独、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルを治療の選択肢として提案する。

CQ17 皮膚病変に対して光線療法は有用か？	UVA1 は 2B, broad band UVA は 2B, PUVA は 2C, narrow band UVB は 2C	限局性強皮症の皮膚病変, 特に circumscribed morphea に対して, UVA1, broad band UVA, PUVA, narrow band UVB は有用であり, 治療の選択肢として提案する.
CQ18 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・光線療法以外で有用な治療はあるか？	イミキモド外用薬: 2C, カルシボトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬: 2C, カルシボトリエン外用: 2C, インフリキシマブ: なし, イマチニブ: なし, 体外循環光療法: なし, D ペニシラミン: 2C, 局所光線力学療法: 1B, 経口カルシトリオール: 1A, インターフェロン γ: 1A	イミキモド外用薬, カルシボトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬, カルシボトリエン外用, インフリキシマブ, イマチニブ, 体外循環光療法を治療の選択肢として提案する. D ペニシラミンは有用性が示唆されているが, 副作用の観点から治療に用いないことを提案する. 局所光線力学療法, 経口カルシトリオール, インターフェロン γ は比較対照試験で無効であることが示されており, 治療に用いないことを推奨する.
CQ19 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？	2D	Linear scleroderma の皮疹の下床の筋攣縮には, 抗痙攣薬を選択肢の一つとして提案する. 頭頸部の筋攣縮には, ボツリヌス毒素局注を選択肢の一つとして提案する.
CQ20 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対する治療は何か？	全身療法: 1D, 理学療法: 2D, 外科的治療: 2D	活動性のある病変には全身療法を行うことを推奨する. 活動性のない病変には理学療法を行うことを選択肢の一つとして提案する. 活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する.
CQ21 顔面・頭部の皮膚病変に対して外科的治療は整容面の改善に有用か？	疾患活動性が落ち着いている病変: 2D, 活動性のある病変: 2D	疾患活動性が十分落ち着いている病変に対して, 整容面の改善のため, 外科的治療を選択肢の一つとして提案する. 活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する.
CQ22 脳病変に対して有用な治療はあるか？	抗てんかん薬: 1D, ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用: 2D	脳病変によって生じる軽症のてんかん発作には抗てんかん薬を推奨する. 活動性のある脳病変に全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のてんかん発作など中等症以上のてんかんを伴う場合は, ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用を選択肢の一つとして提案する.

表 4 Tuffanelli と Winkelmann の分類

<p>(i) Morphea is usually characterized by circumscribed, sclerotic plaques with an ivory-coloured centre and surrounding violaceous halo. Punctate morphea is considered to be a variant of morphea, in which there appear small plaque complexes.</p> <p>(ii) Linear scleroderma appears in a linear, bandlike distribution, and scleroderma en bandes is a synonym of linear scleroderma. Frontal or frontoparietal linear scleroderma (en coup de sabre) is characterized by atrophy and a furrow or depression that extends below the level of the surrounding skin.</p> <p>(iii) Generalized morphea, the most severe form of localized scleroderma, is characterized by widespread skin involvement with multiple indurated plaques, hyperpigmentation and frequent muscle atrophy.</p>
--

素沈着を来す例もある) となる. 頭頂部から前額部にかけて好発し, 剣創状強皮症 (morphea en coup de sabre) という病名が付けられている. 病変はときに頬, 鼻, あるいは上口唇を侵し, 深部までおよび病変の場合は変形, 顔面の左右非対称, 歯列の変形なども来す. 病変が顔面片側全体に及ぶ場合, Parry-Romberg 症候群 (progressive facial hemistrophy, 進行性片側性顔面萎縮症) と呼ばれる (CQ10 参照).

#### Generalized morphea (汎発型限局性強皮症)

限局性強皮症の重症型であり, 皮疹が斑状型か線状型にかかわらず, 体幹・四肢に広範囲に多発したものである (分類基準については後述).

Tuffanelli と Winkelmann の分類は非常に簡便で理解しやすいが, 個々の病型間の境界は必ずしも明確ではない. 特に generalized morphea については諸家が様々な分類基準を提唱している. 本問題点については, 1994 年に Sato ら<sup>10)</sup>が血清学的な観点からも妥当と考えられる分類基準を提案している (表 5). Sato らは generalized morphea の分類基準を「皮疹が斑状型か線状型にかかわらず, 直径 3 cm 以上の皮疹が 4 個以上あり, それが体の 2 つ以上の領域にみられるもの」と定めている. 限局性強皮症に出現する自己抗体の主要な標的蛋白はヒストンであるが, 抗ヒストン抗体は皮疹の総数および皮疹の分布の広さと最も強く相関

表5 Satoらのgeneralized morpheaの分類基準

以下の2項目の両方を満たした場合、generalized morpheaと分類する。

1. 直径3cm以上の皮疹が4つ以上ある（皮疹のタイプは斑状型でも線状型のどちらでもよい）
2. 体を7つの領域（頭頸部、右上肢、左上肢、右下肢、左下肢、体幹前面、体幹後面）に分類したとき、皮疹が2つ以上の領域に分布している

以上の2つの項目を同時に満たさない場合は、皮疹の形態学的特徴に基づき morphea あるいは linear scleroderma に分類する。

表6 Petersonらの分類

Plaque morphea  
 Plaque morphea  
 Guttate morphea  
 Atrophoderma of Pasini and Pierini  
 Keloid morphea (nodular morphea)  
 (Lichen sclerosus et atrophicus)  
 Generalized morphea  
 Bullous morphea  
 Linear morphea  
 Linear morphea (linear scleroderma)  
 Morphea en coup de sabre  
 Progressive facial hemiatrophy  
 Deep morphea  
 Morphea profunda  
 Subcutaneous morphea  
 Eosinophilic fasciitis  
 Pansclerotic morphea of childhood

表7 Padua Consensus classification

Circumscribed morphea  
 a) Superficial  
 b) Deep  
 Linear scleroderma  
 a) Trunk/limbs  
 b) Head  
 Generalized morphea  
 Pansclerotic morphea  
 Mixed morphea

し、皮疹のタイプとは相関しない<sup>10,11)</sup>。上記の分類基準を用いると、generalized morphea 患者では morphea 患者および linear scleroderma 患者と比較して、抗ヒストン抗体が有意に高頻度に検出される<sup>10)</sup>。つまり、同分類基準は免疫学的異常を高頻度に伴う重症型の generalized morphea 患者を適切に抽出できており（感度 87%、特異度 74%）、病態的な観点からも妥当な分類基準と考えられる。

一方、1995年に Petersonら<sup>2)</sup>は、Tuffanelliと Winkelmann の分類をより細分化した分類を発表した（表6）。本分類では、主要な病型として plaque morphea, generalized morphea, bullous morphea, linear morphea, deep morphea の5つが挙げられており、それぞれの病型にいくつかの亜型が付記されている。本分類は稀なものも含めて限局性強皮症の病型を漏れなく記載している点が特徴であるが、本症のスペクトラムとしてコンセンサスが得られていない疾患（atrophoderma of Pasini and Pierini, 硬化性萎縮性苔癬, 好酸球性筋膜炎）が含まれていることや、1つ以上の病型の特徴を満たす症例をどの病型に分類するかが提唱されていないことなどが問題点であった。そのため、そ

の後に発表された論文では、同分類は一部改変して使用されることが多かった<sup>12)~18)</sup>。そのような中、2004年に欧州小児リウマチ学会から新分類が発表された（Padua Consensus classification<sup>3)</sup>）。この新分類では、atrophoderma of Pasini and Pierini, 硬化性萎縮性苔癬, 好酸球性筋膜炎の3疾患は除外され、さらに亜型分類に微修正が加えられ、一方で mixed morphea（2つ以上の病型の共存）の概念が加えられ、circumscribed morphea, linear scleroderma, generalized morphea, pansclerotic morphea, mixed morphea の5病型に分類することが提唱された（表7）。2006年、同学会は小児限局性強皮症750例での検討により、15%の患者に mixed morphea の概念が当てはまることを報告している<sup>4)</sup>。現在、欧米から発表される多くの論文ではこの分類がそのまま用いられるか、あるいは個々の著者により一部改変して用いられている。

Tuffanelliと Winkelmann の分類には記載されていないが、Petersonらの分類および Padua Consensus classification に記載されている病型・亜型の特徴は以下の通りである。

#### Plaque morphea/Circumscribe morphea

「Petersonらの分類」の plaque morphea と「Padua Consensus classification」の circumscribed morphea は、「Tuffanelliと Winkelmann の分類」の morphea と同義である。

### Guttate morphea

比較的小さな円形から類円形の小局面が多発するもので、「Petersonらの分類」では plaque morphea の亜型に分類されている。

### Atrophoderma of Pasini and Pierini

病変が発症当初から軽度陥凹した灰茶色のものを使用される病名である。この病変は、体幹と四肢近位に生じやすい<sup>13)17)</sup>。一般に、局面型皮疹の不全型あるいは superficial variant と考えられており<sup>3)19)20)</sup>、「Petersonらの分類」では plaque morphea の亜型に位置づけられている。「Padua Consensus classification」では記載されていないが、circumscribed morphea の superficial variant に包含されると考えられる。morphea と atrophoderma of Pasini and Pierini の関連を支持するデータとして、circumscribed morphea の 20% に atrophoderma of Pasini and Pierini が合併すること<sup>19)</sup>、circumscribed morphea のうち網状層の浅層までに線維化が限局している例では臨床的に色素沈着が主体でほとんど浸潤を触れないこと、などが挙げられている<sup>21)</sup>。

### Keloid morphea/Nodular morphea

ケロイドや肥厚性癬痕に類似した隆起性の病変を形成するもので、「Petersonらの分類」では plaque morphea の亜型に分類されている。

### Lichen sclerosus et atrophicus

独立した疾患と考えられているが、病理組織像が限局性強皮症に似ていることに加え、限局性強皮症と本症の合併例の報告があることから、両疾患の異同が議論されている<sup>22)~25)</sup>。「Petersonらの分類」では plaque morphea の亜型と位置付けられている。免疫組織学的所見や電子顕微鏡の所見により両疾患を鑑別しようとする試みがあるが<sup>24)26)27)</sup>、現時点では両疾患の異同について結論は得られていない。

### Bullous morphea

稀に circumscribed morphea に水疱やびらんを伴う場合があり、bullous morphea と呼ばれ、病理組織像は硬化性萎縮性苔癬に似る<sup>28)</sup>。

### Linear morphea/Morphea en coup de sabre/ Progressive facial hemiatrophy

「Petersonらの分類」の linear morphea は、「Tuffanelli と Winkelmann の分類」および「Padua Consensus classification」の linear scleroderma と同義である。「Petersonらの分類」では morphea en coup de sabre と progressive facial hemiatrophy が linear morphea の亜型として記載されているが、「Padua

Consensus classification」ではこれらの病名の記載はなく、linear scleroderma は Trunk/limbs と Head の 2 つの亜型に分類されている。

### Deep morphea/Morphea profunda/Subcutaneous morphea

一般に、circumscribed morphea では線維化は真皮に限局するが、linear scleroderma では病変は真皮のみでなく、皮膚の下床の組織まで及びうる。一方、「Petersonらの分類」の deep morphea は、病変は皮膚の下床の組織を侵すが、linear scleroderma と比較すると、病変の広がりより広く、線状には分布しない。このような特徴に基づき、「Petersonらの分類」の deep morphea は「Padua Consensus classification」では circumscribed morphea の deep variant に分類されている。なお、「Petersonらの分類」では、deep morphea を病変が皮下組織に限局する subcutaneous morphea と皮膚と皮下組織の両方に及ぶ morphea profunda の 2 つの亜型に分類しており、さらに皮下組織に病変が及んでいるとする観点から、eosinophilic fasciitis と pansclerotic morphea of childhood も deep morphea の亜型に分類している。

### Eosinophilic fasciitis

独立した疾患と考えられているが、「Petersonらの分類」では deep morphea の variant に分類されている。Eosinophilic fasciitis と限局性強皮症はしばしば合併するため、両疾患の異同が議論されている。

### Pansclerotic morphea/Pansclerotic morphea of childhood

Generalized morphea のうち、高度にかつ進行性に病変が深部に及び、筋、腱、骨を侵すものに対して用いられる病名である<sup>29)</sup>。主に子供に発症するため、「Petersonらの分類」では pansclerotic morphea of childhood という病名が用いられているが、のちに成人発症例が報告され、「Padua Consensus classification」では pansclerotic morphea という病名で記載されている<sup>30)</sup>。皮膚硬化は典型例では四肢の伸側と体幹に出現し、進行性に頭頸部も含めた全身の皮膚を侵し、関節の拘縮、変形、潰瘍、石灰化を来す<sup>29)~31)</sup>。有棘細胞癌が皮膚病変上に生じた報告がある<sup>32)33)</sup>。

### Mixed morphea

「Padua Consensus classification」において、circumscribed morphea, linear scleroderma, generalized morphea, pansclerotic morphea のうち 2 つ以上の病型が共存するものとして定義された。

以上のように、Tuffanelli と Winkelmann の分類は標準的な皮疹の形態と分布に基づく一元的な評価基準で作成された分類であるのに対して、Peterson らの分類および Padua Consensus classification は皮疹の形態と分布のみでなく組織学的特徴にも注目しており、2つの評価基準に基づく二元的な分類となっている。Tuffanelli と Winkelmann の分類は、一元的な分類であるが故に簡便で理解しやすいが、臨床的に最も重要な深部に病変が及ぶ重症例を一病型として区別していないという欠点がある。Padua Consensus classification は二元的な分類であるが故に個々の病型の境界が若干不明瞭となっているが、組織学的な基準を加えることで circumscribed morphea/deep variant や pansclerotic morphea といった臨床的に重要な病型を明確に区別している点で実臨床において有用であると考えられる。現在、限局性強皮症の病型分類として Padua Consensus classification が世界標準として用いられている点も考慮すると、本症は circumscribed morphea, linear scleroderma, generalized morphea, pansclerotic morphea, mixed morphea の5病型に分類することが推奨される。なお、エビデンスレベルは低いですが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

## CQ2 皮膚生検は診断のために有用か？

**推奨文：**限局性強皮症の診断のため、皮膚生検を行うことを推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**限局性強皮症の主要な病態は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化であり、その過程には自己免疫が関与していると考えられている。その病態を反映して、組織学的には炎症と線維化が主な特徴となるが、いずれも本症に特異的な組織所見ではない。また、病期により組織像が変化する。つまり、病初期では炎症が主体で線維化は乏しいが、自然経過あるいは治療により活動性がなくなった病変では線維化が主体で炎症は乏しいことが多い。このように限局性強皮症の組織像には多様性があるので、組織の評価を行う際には皮疹の臨床的な活動性を考慮して総合的に判断する必要がある。

典型例では、炎症期には血管周囲性の稠密な単核球の浸潤が認められるのが特徴である。Taniguchi ら<sup>34)</sup>は剣創状強皮症16例の組織学的検討を行っているが、血管周囲の稠密な炎症細胞浸潤に加えて、毛包周囲も

含めて表皮全体に及ぶ液状変性・組織学的色素失調および神経周囲の稠密な細胞浸潤がしばしば認められ、これらの変化は活動性の高い病変で特に強いことが報告されている。線維化（膠原線維の膨化・増生）は、circumscribed morphea では通常は真皮に限局するが、circumscribed morphea/deep variant と pansclerotic morphea では皮膚の下床の組織にも線維化や炎症が及び、linear scleroderma や generalized morphea でも深部におよぶ病変を認めうる。

皮膚生検は、臨床像が類似している他疾患との鑑別に有用である。孤発性の結合織母斑あるいは多発した結合織母斑が列序性に配列する zosteriform connective tissue nevus は、それぞれ circumscribed morphea, linear scleroderma に臨床像が類似する。keloid morphea はケロイドや肥厚性瘢痕に類似する。発症早期の circumscribed morphea で硬化がはっきりしない場合は、菌状息肉症や局面状類乾癬に臨床像が類似する可能性がある。深在性エリテマトーデスは circumscribed morphea/deep variant, 顔面に生じた linear scleroderma (Parry-Romberg 症候群) と鑑別を要する可能性がある。これらの疾患はいずれも特徴的な病理組織像を呈するため、組織学的に鑑別が可能である。

一方、限局性強皮症との異同が議論されている疾患は、組織学的に類似する可能性があるため注意が必要である。好酸球性筋膜炎は、典型例では好酸球浸潤と筋膜を主体とした線維化が特徴だが、好酸球浸潤が見られない場合も多く、線維化もしばしば脂肪組織、真皮下層におよぶため、皮膚の下床の組織にまで線維化が及ぶタイプの限局性強皮症と組織学的に鑑別が困難な場合がある。硬化性萎縮性苔癬は、真皮の線維化の他に液状変性と透明帯と呼ばれる真皮乳頭層～浅層の浮腫が特徴であるが、bullous morphea では組織像が類似するため鑑別が困難な場合がある。Atrophoderma of Pasini and Pierini は、真皮乳頭層から浅層に限局した線維化を特徴とするが、circumscribed morphea においても臨床的に硬化が軽度で色素沈着が主体となるような病変では類似した組織像を示す場合があり、同症は circumscribed morphea の不全型あるいは superficial variant と考えられつつある。一方、Parry-Romberg 症候群は linear scleroderma の一亜型と考えられつつあるが (CQ10 参照)、多くの症例で真皮には異常はなく皮膚の下床の組織の萎縮のみが認められるため、組織学的に活動性のある限局性強皮症との鑑別は可能である。

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

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

なお，エビデンスレベルは低い，当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと，推奨度を 1D とした。

### CQ3 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？

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

**推奨度：**2D

**解説：**限局性強皮症の主要な病態は，限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化であり，その過程には自己免疫が関与していると考えられている。血液検査所見においてもその病態を反映した様々な異常が認められるが，一部の検査値は疾患の重症度および活動性と相関することが報告されている。

限局性強皮症では，その多様な免疫異常を反映して抗核抗体が 46～80% で陽性となる<sup>35)</sup>。また，抗一本鎖 DNA 抗体は約 39～59%<sup>35)</sup>，抗ヒストン抗体は 36～

87%<sup>10)36)</sup>，リウマチ因子は 60% で検出される<sup>11)</sup>。これらの自己抗体の抗体価や陽性率は皮膚病変の範囲と相関することが多く，generalized morphea ではリウマチ因子は 82% で陽性となり<sup>37)</sup>，関節痛・関節炎の予測因子となる<sup>4)</sup>。疾患活動性を反映する指標として最も重要な自己抗体は抗一本鎖 DNA 抗体であり，その抗体価は多くの症例において疾患活動性および関節拘縮と筋病変の重症度と相関し，治療効果を反映して抗体価が下がるため，臨床上有用な指標となる<sup>37)38)</sup>。また，抗ヒストン抗体は皮疹の数や分布範囲と強く相関するなど，重症度をよく反映する<sup>10)</sup>。

線維化の病態を反映する血清マーカーとして，I 型プロコラーゲン C 末端プロペプチドおよび III 型プロコラーゲン N 末端プロペプチドが挙げられるが，generalized morphea ではこれらは高値を示し，重症度の指標となる<sup>39)40)</sup>。

その他，限局性強皮症で高頻度に認められる血液検査異常として，末梢血好酸球増多，ガンマグロブリン高値，可溶性 IL-2 受容体高値，血沈亢進，低補体血症，抗リン脂質抗体陽性などがある<sup>35)41)～45)</sup>。

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

### CQ4 本症の病変の広がりや重症度の評価に有用な画像検査は何か？

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

**推奨度：**1C

**解説：**限局性強皮症は，限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化を特徴とする疾患である。Circumscribed morphea では境界明瞭な円形から類円形の局面を形成し，linear scleroderma では境界がやや不明瞭な線状あるいは帯状の



ブラシュコ線に沿った局面を形成する。皮膚における病変の広がりや肉眼所見および触診により比較的容易に評価できるが、皮膚の下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への病変の広がりやを評価するには画像検査が不可欠である。

本症の病変の広がりやの評価において、最も有用な画像検査は造影MRIである。皮膚、脂肪組織、筋、腱および骨に及ぶ病変について、subclinicalな早期病変も含めて正確に評価することが可能である。Schanzら<sup>46)</sup>は、限局性強皮症患者43例（circumscribed morphea/deep variant 9例、linear scleroderma 19例、generalized morphea 12例、pansclerotic morphea 3例、平均年齢42歳）を対象に造影MRIを行い、全体の74%、関節・筋症状がある症例の96%、関節・筋症状がない症例の38%で筋骨格病変を認め（皮下の隔壁肥厚65%、筋膜肥厚60%、筋膜増強効果53%、関節滑膜炎40%、腱滑膜炎21%、筋膜周囲増強効果16%、筋炎14%、腱附着部炎7%、骨髄病変5%）、病型別ではpansclerotic morpheaでは全例、linear sclerodermaの68%、generalized morpheaの50%、circumscribed morphea/deep variantの44%で異常所見を認めたと報告している。注目すべきは関節・筋症状を伴わない症例でも38%に筋骨格病変が認められている点である。これらのsubclinicalな早期病変が経過中に臨床症状を伴う病変に至るか否かについては不明だが、変形や機能障害は一度生じてしまうと治療が極めて困難なため、このような画像所見が得られる症例では注意深く経過をみながら全身療法の必要性について慎重に検討する必要がある。

超音波検査では、真皮や脂肪組織の厚さの計測が可能であり、またエコー輝度の上昇やドップラー法で血流増加を確認することにより、皮膚とその下床の組織（脂肪組織・筋・腱）の病変の広がりやの評価が可能である。エコー輝度の上昇や血流増加は非活動性の病変では認められないため、超音波検査は疾患活動性の評価にも有用である<sup>47)~52)</sup>。超音波検査は実臨床において比較的簡便に行うことができ、小児であってもMRI撮影の際のような鎮静は不要である点などを考慮すると、その有用性は非常に高い。また、造影剤アレルギーや腎障害などで造影MRIが施行できない状況では、病変の広がりやを評価する上で第一選択の検査となる。

剣創状強皮症では脳病変の有無について評価が必要であるが、頭部CTおよび頭部MRIは石灰化、脳室拡大、出血、炎症などを検出するのに有用である。また、

CTやMRIで脳の器質的な異常所見がない場合でも、脳波で機能的な異常が検出される場合がしばしばあり、SPECTにおいても異常所見がしばしば認められる<sup>53)</sup>。

なお、本症の病変の広がりやを評価する上での有用性について造影CTと造影MRIを比較した検討はないが、慢性移植片対宿主病の強皮症様皮膚硬化において1例報告ではあるが両者の有用性が比較されている。その報告によると、造影CTでは浮腫・炎症あるいは線維化を示唆する変化が皮下脂肪組織に認められたが増強効果はなく、皮膚病変も検出できなかったが、造影MRIでは皮膚および皮下の組織において浮腫・炎症に相当する明確な増強効果が認められたとされている。特に造影MRIでは浮腫・炎症と線維化を区別できるので、病変の活動性の評価にも有用であったと報告されている<sup>54)</sup>。

以上より、限局性強皮症の病変の皮膚およびその下床の組織への広がりやを評価するには、造影MRIおよび超音波検査が有用であり、特に骨病変も検出可能な点で造影MRIは極めて有用性が高い。剣創状強皮症では、CT、MRI、脳波、SPECTが脳病変の評価に有用である。なお、エビデンスレベルは低いですが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Cとした。

## CQ5 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？

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

**推奨度：**2C

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

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

一方、小児期発症の限局性強皮症の長期予後については4つの大規模な研究が行われている。

Christen-Zaechら<sup>8)</sup>は、ノースウェスタン大学において小児136例を対象に検討し、3.7%の症例で治療終了後6カ月以上症状が安定した後に再燃があり、特にlinear sclerodermaに多かったと報告している。Saxton-Danielsら<sup>55)</sup>は、テキサス大学南西医療センターの限局性強皮症レジストりに登録された27例(linear scleroderma 20例, generalized morphea 5例, circumscribed morphea 2例)を対象に検討を行い、24例(89%)において診断後に新規病変の出現を認め、8例(29%)では継続的に皮疹が出現し、16例(59%)では一度寛解した後に再燃した(再燃までの期間は6~18年)と報告している。中には9歳時に発症し、50年の経過中に再燃を3度繰り返した症例も含まれている。Mirskyら<sup>56)</sup>は、カナダにおいて3カ月以上メソトレキサートによる治療を受けた小児90例(linear scleroderma/limbs 48例, circumscribed morphea 26例, linear scleroderma/head 23例, 重複例あり)を対象に検討し、28%で治療中止後に平均1.7年で再燃を認め、再燃の予測因子として、linear scleroderma/limbs, 発病年齢が高いこと(再燃例9.25歳, 非再燃例7.08歳)の2つを挙げている。なお、linear scleroderma/headは再燃率が高い傾向があること、再燃例では非再燃例に比べてメソトレキサートによる治療期間が短い傾向にあること、ステロイド全身療法は再燃に影響を与えないことも報告されている。Piramら<sup>57)</sup>は、カナダにおいて小児期発症のlinear scleroderma 52例を対象に検討を行い、全身療法を行った症例も含めて平均5.4年で活動性がなくなったが、長期寛解後に再燃する症例もあり、31%で発症10年後においても活動性があったと報告している。

以上より、限局性強皮症は一般に3~5年で約50%の症例で疾患活動性がなくなるが、長期間寛解を維持した後に再燃する場合もあり、特に小児期発症のlinear sclerodermaでは再燃率が高く、長期間にわたり注意深く経過をフォローする必要がある。なお、限局性強皮症の長期予後に関する後向き研究では、成人期のデータが得られる症例が選択される傾向があり、長期間にわたり活動性がある症例や再燃を繰り返している症例が選択的に集められている可能性がある。そのため、実際の再燃率よりも高く評価されている可能性がある点に留意しておく必要がある。

## CQ6 本症の注意すべき合併症は何か？

**推奨文：**皮膚の下床の組織に病変がおよぶ病型で

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

**推奨度：**2C

**解説：**限局性強皮症の主要な病態は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化であり、その過程には自己免疫が関与していると考えられている。本症では多様な症状が認められ、どこからを合併症と定義するかは議論が分かれるが、ここでは皮膚以外の組織の傷害・線維化による症状を合併症と定義することとする。

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

### ①脂肪組織・筋・腱・骨が傷害されることによる症状

頭頸部であれば、下床の脂肪組織・筋・骨の萎縮による変形(歯肉・舌にも及びうる)、筋や神経の障害による筋の収縮異常が生じうる。眼周囲の組織に病変がおよぶと、眼球陥凹、眼輪筋麻痺、眼瞼下垂などが生じうる。顎骨に病変が及ぶと、あごの変形、交合異常、歯列の変形、歯根萎縮、歯牙萌出遅延などが生じうる<sup>58)</sup>。四肢であれば、同様に下床の脂肪組織・筋・腱・骨の萎縮が生じ、特に関節の周囲に生じれば、関節滑膜炎、腱滑膜炎、関節拘縮が起こりうる。また、骨の深部にまで病変がおよび骨髄炎を生じる場合がある。小児の四肢に生じれば患肢の成長障害をきたしうる。

### ②脳病変による症状

剣創状強皮症あるいはParry-Romberg症候群では、約20%に神経症状を合併する<sup>4)53)58)</sup>。最も重要な神経症状は、てんかん、偏頭痛、脳神経障害(神経痛、麻痺、痙攣など)である(CQ22参照)。神経症状を伴わない症例も含めて、CT、MRI、脳波、SPECTでは器質的、機能的異常が高頻度に検出される(CQ4参照)。

### ③眼症状

剣創状強皮症あるいは Parry-Romberg 症候群では、約 15% に眼症状を合併する<sup>59)</sup>。高頻度に認められる異常は、付属器の硬化とそれに続発する前眼房の炎症、ぶどう膜炎である。前眼房の炎症とぶどう膜炎はしばしば無症候性で片側性である<sup>59)</sup>。眼症状がある場合は、脳病変のリスクが高くなることが報告されている<sup>59)</sup>。

### ④他の自己免疫疾患の合併

成人の限局性強皮症患者では自己免疫疾患の合併頻度が高いことが複数の研究で報告されている<sup>47)</sup>。一方、小児の限局性強皮症患者では自己免疫疾患の合併頻度は健常人と比較して差がないとする報告と、多いとする報告がある<sup>7)</sup>。また、小児期発症の限局性強皮症は自己免疫疾患の家族歴が多く、成人の限局性強皮症で自己免疫疾患を合併している症例は小児期発症例が多いと報告されている<sup>47)</sup>。

限局性強皮症では高頻度に抗リン脂質抗体が検出される。Sato ら<sup>60)</sup>は、限局性強皮症では IgM 型ないし IgG 型抗カルジオリピン抗体は 46%、ループス抗凝固因子は 24% で陽性となり、病型別の検討では抗カルジオリピン抗体は circumscribed morphea の 30%、linear scleroderma の 35%、generalized morphea の 67% で検出され、ループス抗凝固因子は generalized morphea のみで検出され 71% で陽性であったと報告している。さらに、Hasegawa ら<sup>43)</sup>は、抗リン脂質抗体の一つであり、ループス抗凝固因子活性を誘導する主要な自己抗体である抗フォスファチジルセリン/プロトンビン抗体も限局性強皮症の 17% に陽性となり、generalized morphea では 27% に検出されたと報告している。したがって、限局性強皮症患者の診療にあたっては抗リン脂質抗体の有無を検査することが望ましく、陽性の場合は血栓塞栓症のスクリーニングを行うべきである。

### ⑤関節炎・関節痛

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

## CQ7 本症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？

**推奨文：**限局性強皮症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は異なる疾患である。

**推奨度：**なし

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

全身性強皮症は皮膚硬化の範囲により 2 つの病型に分類される。全身性強皮症の皮膚硬化は手指から始まり連続性に拡大するが、皮膚病変が肘を超えて近位に及ぶものがびまん皮膚硬化型全身性強皮症 (diffuse cutaneous systemic sclerosis ; dcSSc)、皮膚病変が肘よりも遠位にとどまるものが限局皮膚硬化型全身性強皮症 (limited cutaneous systemic sclerosis ; lcSSc) である<sup>61)</sup>。つまり、限局皮膚硬化型全身性強皮症は全身性強皮症の軽症型であり、限局性強皮症とは全く異なる疾患である。英語ではそれぞれの疾患の皮膚硬化の分布の違いを適切に表現した「localized」と「limited」という用語が使用されているが、日本語ではその違いを表現する適切な用語がなく、ともに「限局」と訳されている。両疾患はその用語の類似性から医師もしばしば同一疾患であると誤認しているが、治療方針・予後が全く異なる疾患であり、このような誤認は厳に慎まなければならない。

## CQ8 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

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

**推奨度：**1D

**解説：**限局性強皮症は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化を特徴とする疾患である。一方、全身性強皮症は血管障害、手指から近位に向かって連続性に広がる左右対称性の皮膚硬化、肺をはじめとする内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患である。ともに免疫異常がその発症に関与していると考えられており、特に全身性強皮症では

疾患特異的な血清学的異常を伴う。したがって、両疾患は、皮膚硬化の分布、血管障害の有無、内臓病変の有無、血清学的異常の差異で鑑別が可能である。つまり、限局性強皮症は、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管の異常、内臓病変を欠く点で全身性強皮症とは明確に区別される<sup>62)</sup>。全身性強皮症では抗核抗体が90%以上で陽性となり、疾患特異性が高くかつ保険診療で測定可能な自己抗体として、抗トポイソメラーゼI (Scl-70) 抗体 (日本人の全身性強皮症患者の30~40%で陽性)、抗RNAポリメラーゼIII抗体 (日本人の全身性強皮症患者の約5%で陽性) が挙げられる。また、抗核小体抗体 (抗U3RNP抗体、抗Th/To抗体など、日本人の全身性強皮症患者の約5%で陽性) も全身性強皮症に疾患特異性が高い。一方、抗セントロメア抗体は他疾患や健常人においてもしばしば陽性となるため、同抗体が陽性であってもただちに限局性強皮症の診断を否定するものではない。限局性強皮症では抗核抗体は約50%で陽性となるが、その主要な対応抗原はヒストンである<sup>11)</sup>。また、疾患特性は低い抗一本鎖DNA抗体が39~59%で陽性となり、多くの症例ではその抗体価が疾患活動性を反映する<sup>35)</sup>。

なお、エビデンスレベルは低いですが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

### CQ9 本症は全身性強皮症に移行することがあるか?

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

**推奨度:** なし

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

一方、両疾患が合併する場合があるので注意が必要である。小児期に発症した限局性強皮症の成人患者では自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られて

おり<sup>47)</sup>、稀ではあるが全身性強皮症を合併する場合もある。しかしながら、これは合併であり、限局性強皮症が全身性強皮症に移行したわけではない。実際に、小児期発症の限局性強皮症では2~3%で抗トポイソメラーゼI (Scl-70) 抗体が陽性であることが独立した3つの後向き研究で報告されており、それらの症例のうち1例はlinear sclerodermaを発症してから17年後に典型的な全身性強皮症を発症したことが報告されている<sup>46)57)</sup>。

また、全身性強皮症の皮膚症状として、その経過中に斑状強皮症様皮疹を伴うことがあるので注意が必要である。Somaら<sup>63)</sup>は、本邦において全身性強皮症患者135例を対象に検討し、9例 (限局皮膚硬化型4例、びまん皮膚硬化型5例) において境界明瞭な硬化局面を認め、それらの皮疹は臨床的および組織学的に限局性強皮症と鑑別不能であったと報告している。この硬化局面を伴っていた全身性強皮症患者の頻度は6.7%であり、一般人における限局性強皮症の発症頻度 (米国ミネソタ州オルムステッド郡の医学データベースを用いた検討では、発病率は人口10万人あたり年間2.7人、80歳時における有病率は0.2%と報告されている<sup>5)</sup>) よりはるかに高率である。したがって、全身性強皮症の皮膚症状の一つとして斑状強皮症様皮疹が出現していると考えべきと著者らは考察している。

なお、全身性強皮症の亜型としてgeneneralized morphea-like systemic sclerosisがあるが、これはあくまでも全身性強皮症であり、限局性強皮症の合併例ではないので注意が必要である<sup>64)</sup>。

### CQ10 本症とParry-Romberg症候群は同一疾患か?

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

**推奨度:** なし

**解説:** Parry-Romberg症候群は進行性片側性顔面萎縮症という別名が示すように、顔面の半分が進行性に萎縮する疾患である。通常皮膚硬化は認めず、皮膚の下方の脂肪組織と筋組織が明らかに萎縮し、骨に病変が及んで顔面の変形を来するのが特徴である。脳病変を合併する点やブラシュコ線に沿って分布するなど、皮膚硬化を伴わない点以外は限局性強皮症と共通する特徴を有する。また、Parry-Romberg症候群の42%で剣創状強皮症を合併し、25%で体幹・四肢のlinear sclerodermaを合併していたとする報告もあり、

circumscribed morphea も共存することがある<sup>53)58)65)</sup>。さらに、限局性強皮症と同様に Parry-Romberg 症候群でもその 57% に抗核抗体が陽性であり、自己免疫が関与している可能性が示唆されている。抗一本鎖 DNA 抗体、抗カルジオリピン抗体、リウマトイド因子などが陽性となる場合も多く、Parry-Romberg 症候群と限局性強皮症は互いに共通した特徴を有する。したがって、Parry-Romberg 症候群の一部は限局性強皮症の一亜型と捉えるのが妥当と一般的に考えられている。

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

### CQ11 本症と深在性エリテマトーデスの鑑別に役立つ所見は何か？

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

**推奨度：**2D

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

炎症期の臨床所見であるが、圧痛のある皮下硬結を伴う場合は深在性エリテマトーデスが疑われる。限局性強皮症でも病変が進行する時期に皮疹部の痛みや違和感が出現することはあるが、圧痛を伴う皮下硬結を触知することはない。病変の深達度については、限局

性強皮症では脂肪組織の他に筋・腱・骨に病変が及ぶが、深在性エリテマトーデスでは炎症は脂肪組織に限局する。したがって、造影 MRI などで筋・腱・骨に及ぶ病変が確認できた場合は、限局性強皮症を疑う根拠となる。皮疹の分布であるが、ブラシュコ線に沿って分布している場合は限局性強皮症を疑う根拠となる。

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

### CQ12 どのような皮膚病変を治療対象とすべきか？

**推奨文：**活動性のある皮膚病変は、局所療法・全身療法による治療を行うことを推奨する。

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

**推奨度：**活動性のある皮膚病変：1D、活動性のない皮膚病変：2D

**解説：**限局性強皮症の治療は、「疾患活動性を抑えるための治療」と「完成した病変による機能障害・整容的問題に対する治療」の 2 つに分類できる。したがって、疾患活動性を正確に評価した上で適切な治療を選択することが重要となる。

現時点ではエビデンスに基づく疾患活動性の評価基準はないが、2012 年に Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) の juvenile localized scleroderma CORE workgroup が、過去の文献をもとに作成した疾患活動性評価基準を発表している (表 8)<sup>66)</sup>。小児の限局性強皮症を対象として作成された基準だが、成人例にも適応可能であり、実臨床ではこの基準を参考にして疾患活動性を評価するとよい。具体的には、「3 カ月以内の新規病変の出現あるいは既存病変の拡大 (医師が確認)」「中等度から高度の紅斑 (ライラック輪を含む) あるいは紫色調変化」「進行性の深部病変の存在 (臨床所見、臨床写真、MRI あるいは超音波で確認)」のいずれか 1 つを満たすか、あるいは「3 カ月以内の新規病変の出現あるいは既存病変の拡大 (患者による報告、初診時のみ)」「皮膚温上

表 8 Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) が発表した小児限局性強皮症の疾患活動性評価基準

Active disease definition for comparative effectiveness studies	
Group 1	New lesion(s) within the prior 3 months, documented by a clinician Extension of an existing lesion within the prior 3 months, documented by a clinician <sup>§</sup> Erythema of moderate or marked level in lesion or an erythematous lesion border Violaceous lesion or border color Documentation of active or progressive deep tissue involvement ; documentation can be by clinical examination, photographs, MRI, or ultrasound
Group 2	Patient or parent report of new lesion OR extension of existing lesion occurring within the prior 3 months. Note : this ONLY applies for new patients (i.e. first visit to clinician's office) Lesion warmth Mild erythema of lesion Marked or moderate induration of lesion border Worsening hair loss in scalp, eyebrow, or eyelashes, documented by a clinician Elevated creatine kinase level in the absence of other source Lesion biopsy sample showing active disease (i.e., inflammation and progressive tissue fibrosis, microvasculature occlusion, and increased connective tissue macromolecules [e.g., collagen, glycosaminoglycans, tenascin, and fibronectin])
*Patients can have either 1 item from group 1 or 2 items from group 2 to qualify as having active disease. MRI= magnetic resonance imaging. §Lesion extension observed in serial photographs or tracings, or documentation of ≥30% difference in lesion size (maximum length × width).	

昇」「淡い紅斑」「病変部辺縁の中等度から高度の浸潤」「頭髮、眉毛、睫毛の脱毛の進行（医師による確認）」「CKの上昇（本症以外の病態によるものを除く）」「活動性を示唆する病理組織所見」のうちいずれか2つ以上を満たす場合に活動性ありと判断すると定義されている。

疾患活動性を評価する上で重要な画像検査として、サーモグラフィー、超音波、造影MRIが挙げられる。CARRAの基準では炎症を評価する項目の1つとして「皮膚温上昇」が挙げられているが、過去の報告においてサーモグラフィーが疾患活動性を評価する指標として有用であることが示されている<sup>67)</sup>。同様に、超音波検査も疾患活動性の評価に有用であることが示されており<sup>47)~52)</sup>、特にドップラー法による血流の評価は病変の炎症の程度をよく反映しており、進行の予測因子となることが報告されている<sup>50)</sup>。造影MRIでは、皮膚およびその下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への病変の広がりおよび活動性が評価できる。増強効果があれば活動性ありと判断するが、超音波では評価できない骨病変も評価可能である<sup>46)</sup>。CARRAの基準では血液検査所見としてCK高値が唯一採択されているが、血液検査において筋原性酵素の上昇があり、その異常を説明しうる本症以外の病態がない場合は、筋膜あるいは筋に及ぶ活動性のある病変を反映している可能性

を考えるべきである。

活動性がある病変に対しては、局所療法（副腎皮質ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、光線療法）および全身療法（副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の内服）の適応を判断して治療を行う。外用療法や光線療法は皮膚の最外層から作用するため、病変が皮膚の下床の組織に限局するような一部のcircumscribed morphea/deep variantでは治療効果は低いと考えられるが、そのような特殊な病型を除けば、局所療法は一般にすべての症例に対して適応がある治療である。しかし、本症は臨床的に非常に多様性があるため、局所療法の適応については、皮疹の部位、患者の生活習慣や社会的状況、副作用の程度、全身療法の治療効果（全身療法の適応がある場合）などを考慮し、個々の症例に応じて柔軟に判断する必要がある。全身療法の適応についてはエビデンスに基づく明確な基準はないが、諸家により参考となる基準が提案されている。竹原ら<sup>38)</sup>は、①臨床的に炎症所見が強く、急速に拡大している、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、③将来的に成長障害が懸念される、④筋病変を伴い、抗一本鎖DNA抗体が高値を示す、のいずれか1つを満たす場合はステロイド全身療法を考慮すべきであるとしている。また、ZwischenbergerとJacobe<sup>68)</sup>は、メソトレキサート単独あるいは

はステロイドパルスとメソトレキサートの併用療法を行う基準として、①皮下脂肪組織、筋膜、筋に及ぶ病変、②機能障害を来す病変、③急速に進行、あるいは広範囲に及ぶ活動性のある病変、④光線療法で疾患活動性が抑えられない場合（光線療法中あるいは照射終了後6カ月以内に、新規病変が出現あるいは既存病変が拡大）、のいずれか1つを満たす場合としている。今後、エビデンスに基づく全身療法の適応基準の確立が期待されるが、現時点ではこれらの基準を参考に全身療法の適応を判断することが望ましい。

皮疹に活動性がなく、完成した病変により機能障害や整容的問題がある場合は、個々の症例の必要性に応じて理学療法や外科的治療を検討する。

なお、活動性のある皮膚病変に関する記載については、エビデンスレベルは低いが当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

### CQ13 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？

**推奨文：**活動性のある病変に対して、副腎皮質ステロイド外用薬を推奨する。

**推奨度：**1D

**解説：**限局性強皮症の皮膚病変に対する副腎皮質ステロイド外用薬の有用性を検討した臨床試験の報告はないが、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとカルシポトリオール水和物の配合外用薬の有用性を検討した前向きオープン試験が報告されている<sup>69)</sup>。活動性のある皮疹を有する circumscribed morphea 6例（15～59歳）に対して、同外用薬を1日1～2回外用し、3カ月後に評価したところ、6例中5例で臨床的に皮膚硬化の改善が見られ、そのうち2例では超音波検査で真皮厚の改善を確認したと報告されている。ステロイド外用薬単独の有用性について検討した報告はないが、ステロイド外用薬は炎症を抑制し、線維芽細胞の増殖を抑えることにより抗線維化作用を示すことが知られている<sup>70)</sup>。したがって、活動性のある circumscribed morphea に対して比較的強めのステロイド外用薬（体幹であれば very strong か strongest クラス、顔には mild クラス）の使用が適していると考えられる<sup>71)</sup>。一方、linear scleroderma をはじめ一般に全身療法の適応となる病変に対しては、外用療法の有用性に関する検討は行われていないが、治療の選択肢の一つとして考慮してよい。なお、エビデンスレベルは低いが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨

度を1Dとした。

### CQ14 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？

**推奨文：**活動性のある病変に対して、タクロリムス外用薬は有用であり推奨する。

**推奨度：**1B

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

Kroft ら<sup>72)</sup>は、活動性のある皮疹を複数有する circumscribed morphea 10例（平均年齢44歳、罹病期間1～9年）を対象として、0.1% タクロリムス外用薬の有用性について検討したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を報告している。全例において活動性のある2つの皮疹を選択し、二重盲検下に0.1% タクロリムス外用薬あるいはプラセボをそれぞれの皮疹に1日2回12週間外用したところ、プラセボ群では試験前後で皮疹に変化は見られなかったが、実薬群では臨床的に硬化が有意に改善したと報告されている。

Stefanaki ら<sup>73)</sup>は、circumscribed morphea 13例（41～74歳、罹病期間2カ月～3年）を対象として、0.1% タクロリムス外用薬の有用性を検討したオープン試験を施行している。1日2回4カ月間外用し、硬化が比較的弱く紅斑を伴う病変では改善がみられたが、硬化が強い病変では反応は乏しかったと報告している。また、組織学的検討では、軽度から中等度の線維化を示す皮疹では治療後に線維化が改善する傾向があり、リンパ球浸潤については治療前の状態にかかわらず減少していたと報告している。

一方、Mancuso ら<sup>74)</sup>は、circumscribed morphea 7例（22～72歳、罹病期間3カ月～7年）に0.1% タクロリムス外用薬を1日2回外用し、夜間の外用分についてはODTとして、オープンプラセボ対照比較試験を行っている。プラセボ群では試験前後で皮疹に変化は見られなかったが、実薬群では治療開始後1カ月以内に紅斑は顕著に改善し、3カ月後の時点では早期の皮疹は全て消退して組織学的にもほぼ正常の皮膚に戻ったが、硬化が強い皮疹ではかなり改善が見られたものの萎縮や瘢痕が残ったと報告している。

Cantisani ら<sup>75)</sup>は、circumscribed morphea のみが多発した generalized morphea 1例において、0.1% タクロリムス外用薬によるODTを1日2回施行したところ、8週間で紅斑は消退し、皮膚硬化の改善がみられ、

5カ月後には臨床的にほぼ正常の皮膚になったが、無治療の皮疹では変化を認められなかったと報告している。

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

### CQ15 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？

**推奨文：**全身療法の適応がある皮膚病変に対してステロイド全身療法は有用であり推奨する。

**推奨度：**1C

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

Jolyら<sup>77)</sup>は、重症の限局性強皮症患者17例(剣創状強皮症7例、linear scleroderma 5例、generalized morphea 5例、14~63歳、罹病期間6~96カ月)を対象に、ステロイド全身療法単独(他の全身療法・局所療法の併用なし)の有用性について前向きオープン試験を行っている。重症度に応じて7例は0.5 mg/kg/day、10例は1 mg/kg/dayで6週間投与した後に漸減し、5~70カ月(平均18.3カ月)投与を継続しているが、著効した4例では1~3カ月で皮膚硬化が改善しはじめ6~12カ月で全ての皮疹が消失、他の13例においても皮膚硬化は改善、全例で治療中の新出病変はなし、治療終了後平均36.8カ月(6~114カ月)の観察期間で6例(35%)に再燃あり、副作用は高血圧2例、糖尿病1例と報告されている。

一方、Piramら<sup>57)</sup>は、小児期発症のlinear scleroderma 52例を対象として、メソトレキサートとステロイド全身療法の有用性について後向きに検討を行い(メソトレキサート単独4例、ステロイド全身療法単独4例、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用20例、その他の治療24例)、ステロイド投与群(24例)ではステロイド非投与群(28例)に比べて改善する患者が多い傾向があったと報告している。また、経過中にクッシング症候群を発症した1例では、発症後

に皮膚硬化の改善がみられている。

なお、Zulianら<sup>78)</sup>は小児の限局性強皮症患者70例(linear scleroderma, generalized morphea,あるいはmixed morphea)を対象に、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の無作為化二重盲検試験を行っているが、この試験でプラセボ群(24例)に割り振られた患者は、ステロイド全身療法(プレドニゾン1 mg/kg/day, 最大50 mg)のみで3カ月間治療を受け、その後9カ月間無治療で経過観察されている。サーモグラフィーとスキンスコアで治療効果の評価が行われているが、この患者群ではいずれの指標においても治療開始3カ月後において有意な改善を認めている。なお、その後は時間経過とともに治療効果は減弱し、治療開始後12カ月の時点での評価では治療効果は維持されなかったと報告されている(CQ16参照)。

以上の結果より、ステロイド全身療法は0.5~1 mg/kg/dayで有効であると考えられるが、本邦では0.5 mg/kg/dayを目安とする。なお、エビデンスレベルは低い、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Cとした。

### CQ16 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？

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

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

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

Zulianら<sup>78)</sup>は、小児の限局性強皮症患者70例(linear scleroderma, generalized morphea,あるいはmixed morphea, 6~17歳, 平均罹病期間2.3年)を対象とし



て無作為化二重盲検下に、メソトレキサート 15 mg/m<sup>2</sup> (最大 20 mg) あるいはプラセボを週に 1 回 12 カ月間投与し、全例にプレドニゾロン 1 mg/kg/day (最大 50 mg) を最初の 3 カ月間併用し、両群間での治療効果について、サーモグラフィーとスキンスコアで評価を行っている。いずれの評価法においても、治療開始 3 カ月で両群とも有意な改善が得られ、メソトレキサート群ではその治療効果が 12 カ月まで維持されたのに対し、プラセボ群では徐々にその治療効果は失われ、12 カ月後には治療開始前と比較して有意な改善は得られなかったと報告されている。一方、新出病変数については両群で有意差は認められていない。

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

Seyger ら<sup>79)</sup>は、成人 9 例 (generalized morphea 7 例, circumscribed morphea 2 例, 平均 48 歳, 罹病期間 6 カ月未満あるいは活動性の皮疹あり) を対象にメソトレキサート 15 mg/week を 24 週間経口投与し (12 週の時点で治療効果が不十分の場合は 25 mg/week に増量), 治療後にスキンスコアと VAS による皮膚硬化の評価は有意に改善したと報告している。

Uziel ら<sup>80)</sup>は、小児 10 例 (generalized morphea 6 例, linear scleroderma 3 例, Parry-Romberg 症候群 1 例, 平均 6.8 歳, 平均罹病期間 4 年) に対して、メソトレキサート 0.3~0.6 mg/kg/week を経口投与、9 例には最初の 3 カ月間ステロイドパルス (30 mg/kg, 3 日間) を併用したところ、メソトレキサートを 1 カ月で中止した 1 例を除く 9 例全例において、中央値 3 カ月で皮膚硬化の改善が得られたと報告している。なお、白血球減少のためメソトレキサートを 1 年で中止した症例では 2 カ月後に再燃が見られ、治療開始 10 カ月後に悪化した症例はメソトレキサート増量+ステロイドパルスで改善している。

Kreuter ら<sup>81)</sup>は、成人 15 例 (generalized morphea 10 例, linear scleroderma 4 例, 剣創状強皮症 1 例, 18~73 歳, 平均罹病期間 8.7 年) に対してメソトレキサート 15 mg/week 経口投与した上でステロイドパルス (1,000 mg, 3 日間) を 6 カ月間併用し、プロトコルを完遂した 14 例のほとんどで、炎症と硬化病変の顕著な改善が得られ、組織学的評価および超音波による評価でも改善を確認できたと報告している。

Torok ら<sup>82)</sup>は、小児 36 例 (linear scleroderma/limbs 12 例, linear scleroderma/head 6 例, generalized morphea 12 例, subcutaneous morphea 3 例, circumscribed morphea 3 例, 発症年齢中央値 7.86 歳, 罹病期間中央値 19.15 カ月) を対象とし、メソトレキサート 1 mg/kg/week 皮下注 (最大 25 mg/week) とプレドニゾロン 2 mg/kg/day (最大 60 mg/day) で開始し、メソトレキサート皮下注は 24 カ月維持した後に経口投与に変更して 12 カ月継続、プレドニゾロンは漸減して 0.25 mg/kg/day を 12 カ月間継続で治療し、全例で皮膚硬化が有意に改善した (改善までの期間の中央値は 1.77 カ月) と報告している。

なお、7 つの後向き研究<sup>83)56)57)83)~86)</sup>では、活動性のある限局性強皮症の小児 397 例を対象に、メソトレキサート単独療法あるいはメソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法について検討されている。投与量が一定しないため比較は困難だが、メソトレキサート単独治療群では、プレドニゾロン併用群と比較して効果が一定しない傾向がみられている。

以上の検討結果より、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の有効性かつ安全性が示されており、有用な治療と考えられる。治療終了後に一定の割合で再燃が見られるが、メソトレキサートによる治療期間が長いと再燃が少なくなる傾向があることから、メソトレキサートは長めに投与することが推奨される。なお、本邦においてメソトレキサートは限局性強皮症に対して保険適用はなく、副作用の観点からも本症の治療薬としては一般的に用いられていない。したがって、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を 2B とした。

シクロスポリンは小児の linear scleroderma に対して有効であった 1 例報告が 2 つある。いずれも外用療法が無効であり、シクロスポリン 3 mg/kg/day の内服を行っている。12 歳女児の大腿部の linear scleroderma では治療開始後 3 週間で改善が見られ、4 カ月で皮疹は完全に消退、治療中止後 1 年間は再燃なかったと報告されている<sup>87)</sup>。一方、7 歳女児の剣創状強皮症では治療開始後 3 カ月で皮膚硬化は改善し、紅斑は消退したが、治療終了 18 カ月後に再燃している<sup>88)</sup>。いずれも副作用は報告されていない。

Martini ら<sup>89)</sup>は、治療抵抗性 (4 カ月間メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法で治療したが改善なし) あるいは重症の皮膚外症状を伴った小児限局性強皮症 10 例 (pansclerotic morphea 2 例,

generalized morphea 3例, 剣創状強皮症3例, 四肢の linear scleroderma 2例, 平均発症年齢8歳, 平均罹病期間18カ月)に対してミコフェノール酸モフェチル (600~1,200 mg/m<sup>2</sup>/day, 平均治療期間20カ月)の有用性を後向きに検討している。ミコフェノール酸モフェチルによる治療例は全例でサーモグラフィによる評価で皮疹の活動性の低下が見られ, メソトレキサートとステロイドの中止あるいは減量が可能であった。副作用は, 27カ月間で軽度の腹部不快感が1例で認められたのみである。

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

なお, アザチオプリンについてはステロイド全身療法および複数の外用薬と併用して効果があったとする症例報告はあるが<sup>90)</sup>, 単剤での治療効果に関する報告はない。タクロリムスについては外用薬では無作為化二重盲検試験が行われているが (CQ14参照), 内服薬単剤での有用性に関する報告はない。シクロホスファミドについては脳神経症状を伴った症例で使用された例が報告されているが (CQ23参照), 皮膚硬化に対して単剤での効果を検討した報告はない。

### CQ17 皮膚病変に対して光線療法は有用か?

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

**推奨度:** UVA1 は 2B, broad band UVA は 2B, PUVA は 2C, narrow band UVB は 2C

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

限局性強皮症に対する光線療法の有用性は, 1994年に Kerscher ら<sup>91)</sup>により最初に報告された。PUVA で治療した2例の報告で, 組織学的評価および超音波による評価で顕著な改善を認めたと報告されている。Kerscher らはその作用機序においてソラレンは不要ではないかと考え, 翌年に発表した続報において UVA1 のみで10例を加療し, 同様の評価法で全例において改善を認めたと報告している<sup>92)</sup>。

1995年以降, 限局性強皮症を UVA1 で治療した前向き試験が複数報告されている<sup>93)~99)</sup>。対象は計121例

(主に caucasian, 3~73歳, 罹病期間6カ月~20年, circumscribed morphea のみでなく, circumscribed morphea/deep variant, linear scleroderma を含む)で, そのうち70例が low dose UVA1 (20 J/cm<sup>2</sup>, 5~20週間, 総照射量600~800 J/cm<sup>2</sup>) で加療されているが, 臨床所見, 組織学的所見, および画像所見などで評価が行われ, 90%で改善が得られている。なお, これらの報告には UVA1 の照射強度と治療効果に関する前向きオープン無作為化比較対照試験が2つ含まれている。Sator ら<sup>97)</sup>は, circumscribed morphea 16例を対象に活動性のある皮疹を3つ選択し, low dose UVA1 治療群 (20 J/cm<sup>2</sup>, 総照射量600 J/cm<sup>2</sup>), medium dose UVA1 治療群 (70 J/cm<sup>2</sup>, 総照射量2,100 J/cm<sup>2</sup>), 非照射コントロール群に分けて検討したところ, 照射終了後3, 6, 12カ月において治療群では無治療群に比べて有意に改善が見られ, 超音波による評価では medium dose UVA1 の方が low dose UVA1 よりも真皮厚の改善効果が有意に高かったと報告されている。Steger ら<sup>93)</sup>は, 限局性強皮症17例 (circumscribed morphea 15例, linear scleroderma 2例, 年齢9~72歳, 罹病期間9カ月~6年) を対象に, high dose UVA1 (130 J/cm<sup>2</sup>, 総照射量3,900 J/cm<sup>2</sup>) と low dose UVA1 (20 J/cm<sup>2</sup>, 総照射量600 J/cm<sup>2</sup>) の比較を行っているが, 臨床所見, 組織学的所見, および画像所見の全てにおいて high dose UVA1 は low dose UVA1 よりも有意な改善効果を示し, 特に high dose UVA1 で治療した10例中4例では皮疹は完全に消退し, 治療終了後3カ月の時点で, 治療効果は9例で維持されていたと報告されている。以上より, 限局性強皮症に対する UVA1 の治療効果は用量依存性と推察されている。

皮膚硬化性疾患における光線療法の治療効果と skin type の関係については, 異なる2つの報告がある。Jacobe ら<sup>100)</sup>は, high dose UVA1 で加療された101例 (限局性強皮症, 全身性強皮症, 移植片対宿主病, アトピー性皮膚炎, 腎性全身性硬化症, 環状肉芽腫, 毛孔性紅色秕糠疹, 色素性蕁麻疹) について, Fitzpatrick skin types IからVに分けて治療効果を検討している。全症例での検討, 限局性強皮症47例での検討のいずれにおいても, skin type 間で治療効果には差はなかったと報告されている。一方, Wang ら<sup>101)</sup>は, 限局性強皮症, 全身性強皮症, 移植片対宿主病の患者18例を対象に, high dose UVA1 (130 J/cm<sup>2</sup>) あるいは medium dose UVA1 (65 J/cm<sup>2</sup>) を週3回14週間照射して検討したところ, high dose UVA1 では skin type により

I型コラーゲンとIII型コラーゲンの発現抑制効果およびmatrix metalloproteinaseの発現誘導効果が異なることを報告している。つまり、皮膚の色が薄くなるほど効果が高く、色が濃くなるほど効果は弱くなる。また、1回目のhigh dose UVA1治療後にはI型およびIII型コラーゲンの発現低下がみられたが、3回目のhigh dose UVA1照射後にはその効果はみられなかったことも報告している。以上の結果から、著者らはUVA1の治療効果を高くするためには、日焼けによる効果減弱を避けるためにパルス照射にすべきであると推察している。

Broad band UVAについては、PUVAあるいはlow dose broad band UVAについて検討が行われている。PUVAについては、2つの前向き研究<sup>102)103)</sup>において計30例(PUVA-bath 17例、内服PUVA 11例、外用PUVA 2例)の治療効果が報告されているが、80%の症例で臨床的に改善したと報告されている。Low dose broad band UVAについては、El-Moftyら<sup>104)105)</sup>が2つの前向き試験を行っている。Circumscribed morpheaを有する12例に対して、low dose broad band UVA (20 J/cm<sup>2</sup>)を20回照射したところ、非照射の対照皮膚疹と比較して治療を行った皮膚疹は全例改善を認められ、またcircumscribed morpheaを有する63例に対してlow dose broad band UVAを5, 10, 20 J/cm<sup>2</sup>で20回照射して比較したところ、照射量間で治療効果には差を認めなかったと報告している。なお、この2つの試験では77%で良好な治療効果が得られたとされている。

NBUVBについては、UVA1との前向きオープン無作為化比較対照試験が1つ報告されている。Kreuterら<sup>106)</sup>は、限局性強皮症64例(circumscribed morphea 50例、linear scleroderma/limbs 4例、linear scleroderma/head 4例、circumscribed morphea/deep variant 2例、generalized morphea 3例、年齢5~73歳、罹病期間5カ月~39年)を対象として、low dose UVA1 (20 J/cm<sup>2</sup>)、medium dose UVA1 (50 J/cm<sup>2</sup>)、NBUVB (Fitzpatrick skin type IIは0.1 J/cm<sup>2</sup>、Fitzpatrick skin type IIIは0.2 J/cm<sup>2</sup>で開始し、0.1~0.2 J/cm<sup>2</sup>ずつ照射量を上げ、それぞれ最大1.3 J/cm<sup>2</sup>、1.5 J/cm<sup>2</sup>で照射)を週5回8週間照射し、プロトコルを完遂した62例全例において、いずれの治療においても組織学的評価と超音波による評価で有意に改善が見られたと報告している。なお、3群間の治療効果の比較では、medium dose UVA1はNBUVBより有意に高い治療

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

なお、限局性強皮症では約50%で抗核抗体が陽性となるが、400例以上の報告でphotosensitivityは1例も報告されておらず、光線療法は安全に行える治療と考えられる。

以上より、UVA1、broad band UVA、PUVA、NBUVBはいずれも限局性強皮症、特にcircumscribed morpheaの治療に有用と考えられる。UVA1の治療効果が高く、その効果は用量依存性である。しかし、UVA1は照射できる施設が少なく、また照射時間が30~60分かかることから、実臨床においては施行するのが難しいのが現状である。一方、NBUVBは機器が普及しており、照射時間も短く、実臨床においてより使用しやすいと考えられるが、臨床データが少なくその有用性については今後の更なる検討が必要である。

なお、光線療法は限局性強皮症には保険適用がなく、過剰な照射は光毒性皮膚炎や皮膚癌を誘発する危険性があり、色素沈着を悪化させる可能性もある。以上の理由から、UVA1とbroad band UVAは比較対象試験で有用性が示されているが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を2Bとした。

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

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

Dペニシラミンは有用性が示唆されているが、副作用の観点から治療に用いないことを提案する。

局所光線力学療法、経口カルシトリオール、インターフェロン $\gamma$ は比較対照試験で無効であることが示されており、治療に用いないことを推奨する。

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

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

Dytcoc ら<sup>107)</sup>は、限局性強皮症患者 12 例を対象に 5% イミキモドクリームの効果を検討している。同薬を就寝前に週 3 回外用し、忍容性に応じて外用回数を増やしていくプロトコルで治療を行っているが、全例で治療 6 カ月後の時点で硬化、紅斑、色素脱失が改善し、無治療の対照皮疹との比較を行った 2 症例においても治療群で有意な改善が確認され、治療前後で組織学的な比較を行った 4 症例では、炎症と線維化が全例で改善していたと報告されている。また、Campione ら<sup>108)</sup>は、circumscribed morphea を有する 2 例に対して 5% イミキモドクリームを 5 日間外用後に 2 日間休業するプロトコルで 16 週間治療したところ、病変は完全に消退したと報告している。

Dytcoc ら<sup>69)</sup>は、カルシポトリオール水和物とベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合外用薬の有用性を検討した前向きオープン試験を行っている。活動性のある circumscribed morphea 6 例 (15~59 歳) に対して同薬を 1 日 1~2 回外用したところ、3 カ月後に 6 例中 5 例で臨床的に改善し、2 例では超音波による評価でも改善が認められたと報告している。

Cunningham ら<sup>109)</sup>は、活動性のある斑状強皮症あるいは線状強皮症患者 12 例を対象に、1 日 2 回のカルシポトリエンの ODT を 3 カ月行い、紅斑、色素異常、毛細血管拡張、浸潤が有意に改善したと報告している。

Diab ら<sup>110)</sup>は、66 歳の generalized morphea 患者にインフリキシマブを 5 mg/kg/month で投与し、2 回目投与後に皮膚病変の進行が止まり、4 回投与後には組織学的に硬化の改善が認められたと報告している。

イマチニブについては 3 例の報告がある。Moinzadeh ら<sup>111)</sup>は、PUVA、シクロスポリン、ステロイド全身療法、アザチオプリンなどの治療に抵抗性の generalized morphea 患者 (74 歳、罹病期間 12 カ月) に対してイマチニブを 200 mg/day で 6 カ月間投与し、治療開始 3 カ月で臨床的評価および超音波での評価で改善が得られたが、治療中止 6 カ月後に再燃したと報告している。Inamo ら<sup>112)</sup>は、generalized morphea の小

児例 (3 歳) に対してプレドニゾロン 1 mg/kg/day、メソトレキサート 9.5 mg/m<sup>2</sup>/week、イマチニブ 235 mg/m<sup>2</sup>/day で治療を開始し、プレドニゾロンは 3 カ月で漸減中止、イマチニブは 1 年で中止、メソトレキサートは 4 年間継続として加療を行い、治療開始後 1 年の時点で皮膚硬化の顕著な改善と関節可動域の改善が見られ、全ての治療を中止して 1 年後の時点で再燃はなかったと報告している。Coelho-Macias ら<sup>113)</sup>は、多発皮膚潰瘍を伴う generalized morphea の成人例 (50 歳、罹病期間 10 年) に対してイマチニブを 12 カ月間投与し (200 mg/day で 3 カ月、300 mg/day で 9 カ月)、組織学的評価と超音波による評価において皮膚硬化の改善がみられ、皮膚潰瘍も治癒し、関節可動域も改善したと報告している。

体外循環光療法については、3 例の報告がある。Cribier ら<sup>114)</sup>は、重症の限局性強皮症患者 2 例に対して同治療を施行したが、generalized morphea 患者では治療開始 3 カ月後に末梢血管が確保できなくなり治療を断念したが、linear scleroderma 患者については 16 カ月間治療を継続し、皮膚硬化は改善したと報告している。Schlaak ら<sup>115)</sup>は、治療抵抗性の bullous generalized morphea に対して、ミコフェノール酸モフェチル 2 g/day を投与し、さらに体外循環光療法を施行したところ (2 週間ごとに 2 日連続で施行、6 クール終了後より徐々に間隔を延長して継続)、治療開始 4 週間後より痛みが改善し、10 週間には全ての潰瘍が治癒し、その後 6 カ月間は潰瘍の新生はなかったと報告している。

Falanga ら<sup>116)</sup>は、皮疹が広範囲に及ぶ重症の限局性強皮症患者 11 例を対象に D ペニシラミン 2~5 mg/kg/day の有用性を検討している。11 例中 7 例 (64%) において 3~6 カ月で改善が見られ、7 例全例で活動性のある皮疹がなくなり、5 例では皮膚の軟化が見られ、小児 3 例中 2 例では病変部四肢の正常な成長が認められ、関節硬直・拘縮も改善したと報告されている。改善例での投与量は、2~5 mg/kg で、15~53 カ月であり、1 例で腎症候群、別の 3 例で軽度の可逆性蛋白尿を認めている。なお、D ペニシラミンの有用性に関する比較対照試験はなく、副作用を考慮して現在ではほとんど使用されていない。

Karrer ら<sup>117)</sup>は、他の治療に抵抗性であった限局性強皮症 5 例に対して、 $\delta$ -アミノレヴリン酸 (5-aminolaevulinic acid [ALA]) を用いた局所光線力学療法を行っている。3% 5-ALA ゲル外用後に 1~2 回/週で 3~6 カ月光線照射を行ったところ、皮膚硬化の改善がみられ、

副作用として一過性の色素沈着が認められたと報告されている。一方、Batchelor ら<sup>118)</sup>は、2つ以上の活動性皮疹を有する成人斑状強皮症6例を対象に、単盲検前向き比較試験を行っている。20% 5-ALA クリームをODTで5時間外用した後に光線照射を行う治療を週1回で計6回行ったところ、治療終了6週間後において、臨床的評価では有意な治療効果は確認できず、組織学的には1例では改善が認められたが5例では改善はなかったと報告している。

Hulshof ら<sup>119)</sup>は、限局性強皮症患者20例を対象に9か月間カルシトリオール(0.75 µg/dayを6か月、1.25 µg/dayを3か月)あるいはプラセボを経口投与し、治療終了後6か月間フォローしているが、スキンスコアの改善率は両群で差がなく、コラーゲン代謝にかかわる血清マーカーにも変化はなかったと報告している。

Hunzelmann ら<sup>120)</sup>は、進行性の皮疹を有する24例を対象に、インターフェロン-γ皮下注(100 mgを5日間連日で2週間投与、続いて100 mgを週1回で4週間投与、その後18週間経過観察)による無作為化二重盲検試験を行っているが、病変の大きさ、線維化の程度、I型コラーゲンのmRNAについては治療群と対照群で有意差はなかったと報告している。

### CQ19 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？

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

**推奨度：**2D

**解説：**限局性強皮症には骨格筋の攣縮を伴う場合がある。これまで7例の報告があるが<sup>121)~125)</sup>、全例がlinear scleroderma (linear scleroderma/limbs 5例、Parry-Romberg 症候群2例)で、皮疹の下床の骨格筋に皮疹の出現と同時に様々な筋の収縮異常(筋痙攣、筋拘縮、腓返りなど)が出現している。全例で筋電図による評価が行われているが、その異常はdystonia, neuropathy, continuous muscle fiber activity, neuromyotonia, 異常なしと多様であり、限局性強皮症における筋攣縮の機序が単一ではないことが推測される。

Taniguchi ら<sup>24)</sup>が報告しているように、linear scleroderma では皮膚生検組織において神経細胞周囲の炎症細胞浸潤が見られるのが特徴であるが、Kumar ら<sup>123)</sup>は筋電図でneuromyotoniaが確認できた症例において、罹患筋の直上の皮膚病変の組織像において神経周

囲の細胞浸潤が認められたと報告している。必ずしも炎症が筋に及んでいない症例でも筋の収縮異常が認められていることから、少なくとも一部の症例においては神経障害が筋症状の主要な要因である可能性が示唆される。

Linear scleroderma における脂肪組織や筋の萎縮が交感神経障害により生じているとする仮説があり、同症において筋病変・神経病変を網羅的調査した研究が行われている。Saad Magalhães ら<sup>126)</sup>は、小児のlinear scleroderma 9例(linear scleroderma/limbs 7例、Parry-Romberg 症候群2例)を対象に筋電図を調べたところ、皮疹の下床の筋に8例では筋原性変化(Parry-Romberg 症候群では2例とも咀嚼筋の筋原性変化)、1例で神経原性変化を認め、四肢の運動神経と感覚神経の伝導速度に関する検討では大腿の深部に病変が及んでいるlinear scleroderma 1例において異常が認められたと報告している。これらの症例はいずれも活動性のある皮疹は有しておらず、筋電図所見に関連した筋症状は認められていない。著者らは、linear scleroderma では神経障害によるsubclinicalな二次的筋病変が広汎に存在しており、その一部が稀に筋の収縮異常を引き起こすと推測している。

一方、限局性強皮症に炎症性ミオパチーを合併することがあり、これまでに筋生検により筋炎所見が確認できた炎症性ミオパチーを合併した症例が10例(linear scleroderma/limbs 4例、circumscribed morphea 2例、linear scleroderma/head 4例)報告されている<sup>127)~134)</sup>。筋症状としては、筋力低下、易疲労感、筋萎縮が多いが、10例中1例において筋痙攣が報告されている<sup>133)</sup>。したがって、限局性強皮症患者に筋収縮の異常を認めた場合は、直接的な筋傷害がその病態に関与している可能性も考え、検査を進める必要がある。

治療については、抗痙攣薬、ボツリヌス毒素局注の有用性が示唆されている。過去に報告されている筋の収縮異常を伴ったlinear scleroderma/limbs 5例のうち3例は抗痙攣薬(フェニトイン2例、チザニジン1例)が著効したと報告されている<sup>121)123)124)</sup>。一方、Parry-Romberg 症候群2例については、いずれもボツリヌス毒素の局注により痙攣は良好にコントロール出来たと報告されている<sup>122)125)</sup>。

Linear scleroderma で活動性の皮疹がある場合、筋の収縮異常は病変が深部にまで及んでいる可能性を示唆するため、ステロイド全身療法や免疫抑制薬の適応を判断する際の参考所見となる可能性がある。筋痙攣

に対するステロイド全身療法や免疫抑制薬の治療効果については不明であるが、前述のボツリヌス毒素で良好なコントロールが得られた Parry-Romberg 症候群 2 例のうち 1 例では、ステロイド全身療法とメソトレキサートの併用療法は痙攣には全く無効であったと報告されている<sup>125)</sup>。なお、明らかな筋炎が確認できれば、ステロイド全身療法や免疫抑制薬の適応と考えられるが、上記の 10 症例では、9 例にプレドニゾロン (5~70 mg/day) が投与され 2 例で効果あり、5 例にメソトレキサートが投与され 3 例で効果あり、と報告されている<sup>124)</sup>。

## CQ20 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対する治療は何か？

**推奨文：**活動性のある病変には全身療法を行うことを推奨する。

活動性のない病変には理学療法を行うことを選択肢の一つとして提案する。

活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する。

**推奨度：**全身療法：1D，理学療法：2D，外科的治療：2D

**解説：**関節周囲に生じた circumscribed morphea/deep variant, linear scleroderma, generalized morphea, pansclerotic morphea では、関節の屈曲拘縮・可動域制限を伴う。進行期にこうした症状が出現した場合は、症状の進行を抑制するために全身療法を速やかに導入する必要がある (CQ12 参照)<sup>38)68)</sup>。なお、エビデンスレベルは低いですが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を 1D とした。

一方、既に完成してしまった関節の屈曲拘縮・可動域制限には理学療法を行うことが多くの論文で推奨されている<sup>2)17)135)136)</sup>。Rudolph と Leyden<sup>137)</sup> は、発症後 6 年が経過して第 3~5 指の屈曲拘縮、手関節の橈側偏位、肘関節の高度な可動域制限を伴う小児の linear scleroderma (14 歳) に対して、自宅で受動的および能動的ストレッチを 1 日 2 回行ったところ、1 年後には肘関節の可動域は正常となり、手関節と指関節の可動域制限も顕著に改善したと報告している。現時点では理学療法の有用性に対する比較対照試験は行われておらず、その有用性については明らかではないが、同じ線維性疾患である全身性強皮症では指の屈曲拘縮に対する理学療法の有用性が示されている<sup>138)</sup>。したがって、限局性強皮症に伴う関節の屈曲拘縮・可動域制限

の予防・改善においても、理学療法を積極的に導入すべきと考えられる。

外科的治療については過去に十分検討されておらず、その有用性は明らかではない。しかし、活動性のある病変に対して外科的治療を行うと悪化させる可能性があるため、その適応は慎重に検討する必要がある。なお、Chazen ら<sup>139)</sup> は、関節可動域制限に対して筋膜切開や皮膚移植などの外科的治療を行った限局性強皮症患者 7 例について検討し、これらの外科的治療は効果がないか、あるいは関節可動域を悪化させたかと報告している。

## CQ21 顔面・頭部の皮膚病変に対して外科的治療は整容面の改善に有用か？

**推奨文：**疾患活動性が十分落ち着いている病変に対して、整容面の改善のため、外科的治療を選択肢の一つとして提案する。

活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する。

**推奨度：**疾患活動性が落ち着いている病変：2D，活動性のある病変：2D

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

Palmero ら<sup>140)</sup> は、小児の剣創状強皮症あるいは Parry-Romberg 症候群に対して美容外科手術 (自家脂肪注入, Medpor インプラント, 骨セメントによる頭蓋形成, 遊離単径皮弁) を施行した 10 例に後向きにアンケート調査を行い、容姿による不快感, 自信喪失, いじめなどが手術に踏み切った主要因であること, 容姿が最も QOL を下げていること, 全例が追加手術を検討しており, 他の患者にも手術を勧めたいと回答していることを報告している。

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

## CQ22 脳病変に対して有用な治療はあるか？

**推奨文：**脳病変によって生じる軽症のてんかん発作

には抗てんかん薬を推奨する。

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

**推奨度**：抗てんかん薬：1D，ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用：2D

**解説**：限局性強皮症において最も高頻度にみられる脳神経症状はてんかんであり、各種抗てんかん薬がてんかん発作の治療に用いられている<sup>141)~151)</sup>。カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、クロバザム、プレガバリン、ニトラゼパム、ビガバトリン、スルチアム、ラモトリギンなどが使用されており、軽症例では抗てんかん薬は78%の症例において、てんかん発作のコントロールに有用であったと報告されている<sup>152)</sup>。

全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のもてんかん発作には、免疫抑制療法が必要である。最も高頻度で使用されているのは副腎皮質ステロイドで過去の報告例では80%で使用されており、90%の有効率と報告されている<sup>127)142)143)145)~147)153)154)</sup>。しかし、副腎皮質ステロイド単独で治療されているのは1例のみであり<sup>111)</sup>、メソトレキサートを併用した症例が4例<sup>142)143)146)154)</sup>、アザチオプリンを併用した症例が3例<sup>125)129)131)</sup>、シクロホスファミドを併用した症例が2例<sup>147)</sup>、ミコフェノール酸モフェチル<sup>142)</sup>、インターフェロン- $\gamma$ <sup>145)</sup>、免疫グロブリン大量静注療法<sup>153)</sup>を併用した症例が1例ずつ報告されている。免疫グロブリン大量静注療法以外では症状の改善がみられたと報告されている<sup>153)155)</sup>。

持続性部分てんかんに機能的な脳半球切除術を施行した1例<sup>156)</sup>、治療抵抗性のもてんかん発作に対して部分皮質切除を施行した2例が報告されており<sup>153)157)</sup>、いずれも症状の改善がみられたとされている。その他、進行性多巣性白質脳症、脳卒中、末梢神経障害が副腎皮質ステロイドで良好にコントロールできた症例が報告されている<sup>158)~160)</sup>。また、不全片麻痺については、1例はステロイドパルスが有効、1例はステロイドパルスと免疫グロブリン大量静注療法が無効であったと報告されている<sup>153)161)</sup>。再発性頭痛や脳神経病変に対して副腎皮質ステロイド、メソトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルが有効であった症例が報告されている<sup>142)143)162)163)</sup>。また、抗けいれん薬や抗うつ薬が症状の軽減に有効であったという報告もある<sup>144)164)165)</sup>。視神経乳頭炎に対して、副腎皮質ステロイドやアザチオプリ

ンが無効であった症例の報告がある<sup>145)</sup>。脳血管炎が1例で報告されているが、MMFで改善している<sup>162)</sup>。

以上より、脳病変によって生じる軽症のもてんかん発作には抗てんかん薬が有用であり、全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のもてんかん発作など中等症以上のてんかんには、ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用が有用であると考えられる。なお、抗てんかん薬については、エビデンスレベルは低いが当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

## 【文献】

- 1) Tuffanelli DL, Winkelmann RK: Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961, 84: 359-371.(レベル V)
- 2) Peterson LS, Nelson AM, Su WP: Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995, 70: 1068-1076.(レベル V)
- 3) Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18: 606-613. (レベル V)
- 4) Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al, (PRES) JSWGot-PRES: Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45: 614-620.(レベル V)
- 5) Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE: The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol* 1997, 24: 73-80.(レベル V)
- 6) Marzano AV, Menni S, Parodi A, et al: Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003, 13:171-176.(レベル V)
- 7) Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT: Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009, 145: 545-550.(レベル V)
- 8) Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS: Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59: 385-396.(レベル V)
- 9) Weibel L, Harper JI: Linear morphea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 2008, 159:175-181.(レベル V)
- 10) Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K: Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31: 567-571.(レベル V)
- 11) Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K: Antigen specificity of antihistone antibodies in localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1994, 130: 1273-1277.(レベル V)
- 12) Mayes MD: Classification and epidemiology of

- scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998, 17: 22-26.(レベル V)
- 13) Tuffanelli DL: Localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998, 17: 27-33.(レベル V)
- 14) Salmon-Ehr V, Eschard C, Kalis B: [Morphea: classification and management]. *Ann Dermatol Venereol* 1998, 125: 283-290.(レベル V)
- 15) Vierra E, Cunningham BB: Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999, 18: 210-225.(レベル V)
- 16) Hawk A, English JC: Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001, 20: 27-37.(レベル V)
- 17) Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D: Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006, 24: 374-392.(レベル V)
- 18) Bielsa I, Ariza A: Deep morphea. *Semin Cutan Med Surg* 2007, 26: 90-95.(レベル V)
- 19) Kencka D, Blaszczyk M, Jabłońska S: Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology* 1995, 190: 203-206.(レベル V)
- 20) Jablonska S, Blaszczyk M: Is superficial morphea synonymous with atrophoderma Pasini-Pierini? *J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 979-980; author reply 80.(レベル V)
- 21) McNiff JM, Glusac EJ, Lazova RZ, Carroll CB: Morphea limited to the superficial reticular dermis: an underrecognized histologic phenomenon. *Am J Dermatopathol* 1999, 21: 315-319.(レベル V)
- 22) Sawamura D, Yaguchi T, Hashimoto I, Nomura K, Konta R, Umeki K: Coexistence of generalized morphea with histological changes in lichen sclerosus et atrophicus and lichen planus. *J Dermatol* 1998, 25: 409-411.(レベル V)
- 23) Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ: Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol* 1980, 3: 271-279.(レベル V)
- 24) Shono S, Imura M, Ota M, Osaku A, Shinomiya S, Toda K: Lichen sclerosus et atrophicus, morphea, and coexistence of both diseases. Histological studies using lectins. *Arch Dermatol* 1991, 127: 1352-1356.(レベル V)
- 25) Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F: Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. *Br J Dermatol* 2000, 143: 598-603.(レベル V)
- 26) Patterson JA, Ackerman AB: Lichen sclerosus et atrophicus is not related to morphea. A clinical and histologic study of 24 patients in whom both conditions were reputed to be present simultaneously. *Am J Dermatopathol* 1984, 6: 323-335.(レベル V)
- 27) Kowalewski C, Kozłowska A, Górska M, et al: Alterations of basement membrane zone and cutaneous microvasculature in morphea and extragenital lichen sclerosus. *Am J Dermatopathol* 2005, 27: 489-496.(レベル V)
- 28) Trattner A, David M, Sandbank M: Bullous morphea: a distinct entity? *Am J Dermatopathol* 1994, 16: 414-417.(レベル V)
- 29) Diaz-Perez JL, Connolly SM, Winkelmann RK: Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol* 1980, 116: 169-173.(レベル V)
- 30) Maragh SH, Davis MD, Bruce AJ, Nelson AM: Disabling pansclerotic morphea: clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53: S115-119.(レベル V)
- 31) Ferrandiz C, Henkes J, González J, Peyri J: [Incapacitating pansclerotic morphea in childhood]. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1981, 9: 377-382.(レベル V)
- 32) Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, Patrone P, Stinco G: Squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol* 2001, 144: 417-419.(レベル V)
- 33) Wollina U, Buslau M, Weyers W: Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol* 2002, 19: 151-154.(レベル V)
- 34) Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, et al: Histological features of localized scleroderma 'en coup de sabre': a study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28: 1805-1810.(レベル V)
- 35) Falanga V, Medsger TA, Reichlin M: Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol* 1987, 123: 350-353.(レベル V)
- 36) Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebora A: Antihistone antibodies in scleroderma. *Dermatology* 1995, 191: 16-18.(レベル V)
- 37) Takehara K, Sato S: Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44: 274-279.(レベル V)
- 38) 竹原和彦, 尹 浩信, 佐藤伸一ほか: 限局性強皮症における抗1本鎖DNA抗体 抗体価の推移が治療上の参考となった2例. 皮膚科の臨床 1993, 35: 737-740.(レベル V)
- 39) Zachariae H, Halkier-Sørensen L, Heickendorff L: Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 1989, 69: 66-70.(レベル V)
- 40) Kikuchi K, Sato S, Kadono T, Ihn H, Takehara K: Serum concentration of procollagen type I carboxyterminal propeptide in localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1994, 130: 1269-1272.(レベル V)
- 41) Person JR, Su WP: Subcutaneous morphea: a clinical study of sixteen cases. *Br J Dermatol* 1979, 100: 371-380.(レベル V)
- 42) Bielsa I, Cid M, Herrero C, Cardellach F: [Generalized morphea: systemic aspects of a skin disease. Description of 12 cases and review of the literature]. *Med Clin (Barc)* 1985, 85: 171-174.(レベル V)
- 43) Hasegawa M, Fujimoto M, Hayakawa I, et al: Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with localized scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24: 19-24.(レベル V)
- 44) Uziel Y, Krafchik BR, Feldman B, Silverman ED, Rubin



- LA, Laxer RM: Serum levels of soluble interleukin-2 receptor. A marker of disease activity in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 898-901.(レベル V)
- 45) Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K: Clinical significance of serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with localized scleroderma. *Br J Dermatol* 1996, 134: 843-847.(レベル V)
- 46) Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, et al: Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology* 2011, 260: 817-824.(レベル V)
- 47) Moore TL, Vij S, Murray AK, Bhushan M, Griffiths CE, Herrick AL: Pilot study of dual-wavelength (532 and 633 nm) laser Doppler imaging and infrared thermography of morphoea. *Br J Dermatol* 2009, 160: 864-867.(レベル V)
- 48) Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L: Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65: 942-948.(レベル V)
- 49) Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al: Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 2007, 56: 3489-3495.(レベル V)
- 50) Shaw LJ, Shipley J, Newell EL, Harris N, Clinch JG, Lovell CR: Scanning laser Doppler imaging may predict disease progression of localized scleroderma in children and young adults. *Br J Dermatol* 2013, 169: 152-155.(レベル V)
- 51) Cosnes A, Anglade MC, Revuz J, Radier C: Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2003, 148: 724-729.(レベル V)
- 52) Li SC, Liebling MS, Haines KA: Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46: 1316-1319.(レベル V)
- 53) Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S: Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol* 2003, 30: 1997-2004.(レベル V)
- 54) Dumford K, Anderson JC: CT and MRI findings in sclerodermatous chronic graft vs. host disease. *Clin Imaging* 2001, 25: 138-140.(レベル V)
- 55) Saxton-Daniels S, Jacobe HT: An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol* 2010, 146: 1044-1045.(レベル V)
- 56) Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O'Brien C, Pope E: Relapse after systemic treatment in paediatric morphoea. *Br J Dermatol* 2012, 166: 443-445.(レベル V)
- 57) Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, et al: Short- and long-term outcome of linear morphoea in children. *Br J Dermatol* 2013, 169: 1265-1271.(レベル V)
- 58) Tollefson MM, Witman PM: En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56: 257-263.(レベル V)
- 59) Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al. (PRES) JSW-GotPRES: Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol* 2007, 91: 1311-1314.(レベル V)
- 60) Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K: Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003, 62: 771-774.(レベル V)
- 61) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988, 15: 202-205.(レベル V)
- 62) Fett N, Werth VP: Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64: 217-228; quiz 29-30.(レベル V)
- 63) Soma Y, Tamaki T, Kikuchi K, et al: Coexistence of morphea and systemic sclerosis. *Dermatology* 1993, 186: 103-105.(レベル V)
- 64) Yamakage A, Ishikawa H: Generalized morphea-like scleroderma occurring in people exposed to organic solvents. *Dermatologica* 1982, 165: 186-193.(レベル V)
- 65) Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco Daza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R: Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002, 16: 361-366.(レベル V)
- 66) Li SC, Torok KS, Pope E, et al: Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64:1175-1185.(レベル V)
- 67) Martini G, Murray KJ, Howell KJ, et al: Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41: 1178-1182.(レベル V)
- 68) Zwischenberger BA, Jacobe HT: A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65: 925-941.(レベル V)
- 69) Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT: First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphoea. *Br J Dermatol* 2007, 157: 615-618.(レベル V)
- 70) Sapadin AN, Fleischmajer R: Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002, 138: 99-105.(レベル V)
- 71) Fett N, Werth VP: Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64: 231-242; quiz 43-4.(レベル V)
- 72) Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM: Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2009, 10: 181-187.(レベル II)
- 73) Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, et al: Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol* 2008, 35: 712-718.(レベル V)
- 74) Mancuso G, Berdondini RM: Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol* 2003, 13: 590-592.(レベル III)
- 75) Mancuso G, Berdondini RM: Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005, 152: 180-182.(レベル III)

- 76) Cantisani C, Miraglia E, Richetta AG, Mattozzi C, Calvieri S: Generalized morphea successfully treated with tacrolimus 0.1% ointment. *J Drugs Dermatol* 2013, 12:14-15.(レベル V)
- 77) Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S: Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol* 1994, 130: 663-664.(レベル V)
- 78) Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al: Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011, 63: 1998-2006.(レベル II)
- 79) Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM: Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39: 220-225.(レベル V)
- 80) Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM: Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000, 136: 91-95.(レベル V)
- 81) Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al: Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol* 2005, 141: 847-852.(レベル V)
- 82) Torok KS, Arkachaisri T: Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol* 2012, 39: 286-294.(レベル V)
- 83) Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI: Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol* 2006, 155: 1013-1020.(レベル V)
- 84) Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM: Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol* 2009, 160: 1075-1082.(レベル V)
- 85) Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, et al: Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006, 33: 609-614.(レベル V)
- 86) Cox D, O'Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R: Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci* 2008, 177: 343-346.(レベル V)
- 87) Strauss RM, Bhushan M, Goodfield MJ: Good response of linear scleroderma in a child to ciclosporin. *Br J Dermatol* 2004, 150: 790-792.(レベル V)
- 88) Pérez Crespo M, Betloch Mas I, Mataix Díaz J, Lucas Costa A, Ballester Nortes I: Rapid response to cyclosporine and maintenance with methotrexate in linear scleroderma in a young girl. *Pediatr Dermatol* 2009, 26: 118-120.(レベル V)
- 89) Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F: Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48: 1410-1413.(レベル V)
- 90) Strober BE: Generalized morphea. *Dermatol Online J* 2003, 9: 24.(レベル V)
- 91) Kersch M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M: Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy. *Lancet* 1994, 343: 1233.(レベル V)
- 92) Kersch M, Dirschka T, Volkenandt M: Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995, 346: 1166.(レベル V)
- 93) Stege H, Berneburg M, Humke S, et al: High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36: 938-944.(レベル III)
- 94) Kersch M, Volkenandt M, Gruss C, et al: Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38: 21-26.(レベル V)
- 95) Gruss CJ, Von Kobyletzki G, Behrens-Williams SC, et al: Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001, 17: 149-155.(レベル V)
- 96) de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD: Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology* 2003, 207: 298-301.(レベル V)
- 97) Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A: Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60: 786-791.(レベル III)
- 98) Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B: Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol* 2010, 162: 445-447.(レベル V)
- 99) Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al: Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001, 18: 241-245.(レベル V)
- 100) Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J: UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol* 2008, 159: 691-696.(レベル V)
- 101) Wang F, Garza LA, Cho S, et al: Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2008, 144: 851-858.(レベル V)
- 102) Kersch M, Meurer M, Sander C, et al: PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996, 132: 1280-1282.(レベル V)
- 103) Usmani N, Murphy A, Veale D, Goulden V, Goodfield M: Photochemotherapy for localized morphea: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol* 2008,

- 33: 698-704.(レベル V)
- 104) El-Mofty M, Zaher H, Bosseila M, Yousef R, Saad B: Low-dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16: 43-49.(レベル III)
- 105) El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, et al: Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004, 20: 148-156.(レベル III)
- 106) Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T: A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54: 440-447.(レベル III)
- 107) Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L: First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005, 153: 815-820.(レベル V)
- 108) Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S: Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat* 2009, 20: 10-13.(レベル V)
- 109) Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS: Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39: 211-215.(レベル V)
- 110) Diab M, Coloe JR, Magro C, Bechtel MA: Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol* 2010, 146: 601-604.(レベル V)
- 111) Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N: Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2010, 63: e102-104.(レベル V)
- 112) Inamo Y, Ochiai T: Successful combination treatment of a patient with progressive juvenile localized scleroderma (morphea) using imatinib, corticosteroids, and methotrexate. *Pediatr Dermatol* 2013, 30: e191-193.(レベル V)
- 113) Coelho-Macias V, Mendes-Bastos P, Assis-Pacheco F, Cardoso J: Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *Int J Dermatol* 2014, 53: 1299-1302.(レベル V)
- 114) Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E: Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995, 191: 25-31.(レベル V)
- 115) Schlaak M, Friedlein H, Kauer F, Renner R, Rogalski C, Simon JC: Successful therapy of a patient with therapy recalcitrant generalized bullous scleroderma by extracorporeal photopheresis and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22: 631-633.(レベル V)
- 116) Falanga V, Medsger TA: D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990, 126: 609-612.(レベル V)
- 117) Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM: Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000, 80: 26-27.(レベル V)
- 118) Batchelor R, Lamb S, Goulden V, Stables G, Goodfield M, Merchant W: Photodynamic therapy for the treatment of morphea. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33: 661-663.(レベル III)
- 119) Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al: Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43: 1017-1023.(レベル II)
- 120) Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, et al: Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36: 433-435.(レベル II)
- 121) Papadimitriou A, Chroni E, Anastasopoulos I, Avramidis T, Hadjigeorgiou G, Koutroumanidis M: Continuous muscle fiber activity associated with morphea (localized scleroderma). *Neurology* 1998, 51: 1763-1764.(レベル V)
- 122) Kim HJ, Jeon BS, Lee KW: Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 2000, 57: 576-580.(レベル V)
- 123) Kumar A, Jain R, Daga J: Simultaneous occurrence of neuromyotonia and morphea: a cause-effect relationship? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77: 802.(レベル V)
- 124) Zivkovic SA, Lacomis D, Medsger TA: Muscle cramps associated with localized scleroderma skin lesions: focal dystonia, neuromyotonia, or nerve entrapment? *J Rheumatol* 2006, 33: 2549.(レベル V)
- 125) Cañas CA, Orozco JL, Paredes AC, Bonilla-Abadía F: Successful treatment of hemifacial myokymia and dystonia associated to linear scleroderma "en coup de sabre" with repeated botox injections. *Case Rep Med* 2012, 2012: 691314.(レベル V)
- 126) Saad Magalhães C, Fernandes TeA, Fernandes TD, Resende LA: A cross-sectional electromyography assessment in linear scleroderma patients. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014, 12: 27.(レベル V)
- 127) David J, Wilson J, Woo P: Scleroderma 'en coup de sabre'. *Ann Rheum Dis* 1991, 50: 260-262.(レベル V)
- 128) Dunne JW, Heye N, Edis RH, Kakulas BA: Necrotizing inflammatory myopathy associated with localized scleroderma. *Muscle Nerve* 1996, 19: 1040-1042.(レベル V)
- 129) Richardson RF, Katirji B, Rodgers MS, Preston DC, Shapiro BE: Inflammatory myopathy in hemiatrophy resulting from linear scleroderma. *J Clin Neuromuscul Dis* 2000, 2: 73-77.(レベル V)
- 130) Schwartz RA, Tedesco AS, Stern LZ, Kaminska AM, Haraldsen JM, Grekin DA: Myopathy associated with sclerodermal facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 1981, 38: 592-594.(レベル V)
- 131) Sommerlad M, Bull R, Gorman C: Morphea with myositis: a rare association. *Case Rep Rheumatol* 2011, 2011:134705.(レベル V)
- 132) Voermans NC, Pillen S, de Jong EM, Creemers MC, Lammens M, van Alfen N: Morphea profunda presenting as a neuromuscular mimic. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008, 9: 407-414.(レベル V)

- 133) Miike T, Ohtani Y, Hattori S, Ono T, Kageshita T, Matsuda I: Childhood-type myositis and linear scleroderma. *Neurology* 1983, 33: 928-930.(レベル V)
- 134) Zivković SA, Freiberg W, Lacomis D, Domsic RT, Medsger TA: Localized scleroderma and regional inflammatory myopathy. *Neuromuscul Disord* 2014, 24: 425-430.(レベル V)
- 135) Rosenkranz ME, Agle LM, Efthimiou P, Lehman TJ: Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options. *Paediatr Drugs* 2006, 8: 85-97.(レベル V)
- 136) Ghersetich I, Teofoli P, Benci M, Innocenti S, Lotti T: Localized scleroderma. *Clin Dermatol* 1994, 12: 237-242.(レベル V)
- 137) Rudolph RI, Leyden JJ: Physiatics for deforming linear scleroderma. *Arch Dermatol* 1976, 112: 995-997.(レベル V)
- 138) Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al: The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006, 33: 1586-1592.(レベル V)
- 139) CHAZEN EM, COOK CD, COHEN J: Focal scleroderma. Report of 19 cases in children. *J Pediatr* 1962, 60: 385-393.(レベル V)
- 140) Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, Forrest CR, Pope E: En coup de sabre scleroderma and Parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol* 2010, 37: 2174-2179.(レベル V)
- 141) Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J: Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology* 2008, 71: 1538-1545.(レベル V)
- 142) Fain ET, Mannion M, Pope E, Young DW, Laxer RM, Cron RQ: Brain cavernomas associated with en coup de sabre linear scleroderma: Two case reports. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011, 9: 18.(レベル V)
- 143) Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA: Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006, 117: e132-136.(レベル V)
- 144) MOURA RA: Progressive facial hemiatrophia. Report of a case showing ocular and neuro-ophthalmologic changes. *Am J Ophthalmol* 1963, 55: 635-639.(レベル V)
- 145) Obermoser G, Pfausler BE, Linder DM, Sepp NT: Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49: 543-546.(レベル V)
- 146) Sartori S, Martini G, Calderone M, Patrizi A, Gobbi G, Zulian F: Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27: 64-67.(レベル V)
- 147) Stone J, Franks AJ, Guthrie JA, Johnson MH: Scleroderma "en coup de sabre": pathological evidence of intracerebral inflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70: 382-385.(レベル V)
- 148) Chiang KL, Chang KP, Wong TT, Hsu TR: Linear scleroderma "en coup de sabre": initial presentation as intractable partial seizures in a child. *Pediatr Neonatol* 2009, 50: 294-298.(レベル V)
- 149) Grosso S, Fioravanti A, Biasi G, et al: Linear scleroderma associated with progressive brain atrophy. *Brain Dev* 2003, 25: 57-61.(レベル V)
- 150) Asher SW, Berg BO: Progressive hemifacial atrophy: report of three cases, including one observed over 43 years, and computed tomographic findings. *Arch Neurol* 1982, 39: 44-46.(レベル V)
- 151) Verhelst HE, Beele H, Joos R, Vanneville B, Van Coster RN: Hippocampal atrophy and developmental regression as first sign of linear scleroderma "en coup de sabre". *Eur J Paediatr Neurol* 2008, 12: 508-511.(レベル V)
- 152) Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S: Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43: 335-347.(レベル V)
- 153) Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Marszal E, Mandera M: Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial scleroderma, and Rasmussen syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006, 22: 409-415.(レベル V)
- 154) Kasapçopur O, Ozkan HC, Tüysüz B: Linear scleroderma en coup de sabre and brain calcification: is there a pathogenic relationship? *J Rheumatol* 2003, 30: 2724-2725; author reply 5.(レベル V)
- 155) Sathornsumetee S, Schanberg L, Rabinovich E, Lewis D, Weisleder P: Parry-Romberg syndrome with fatal brain stem involvement. *J Pediatr* 2005, 146: 429-431.(レベル V)
- 156) Carreño M, Donaire A, Barceló MI, et al: Parry Romberg syndrome and linear scleroderma in coup de sabre mimicking Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2007, 68: 1308-1310.(レベル V)
- 157) Chung MH, Sum J, Morrell MJ, Horoupian DS: Intracerebral involvement in scleroderma en coup de sabre: report of a case with neuropathologic findings. *Ann Neurol* 1995, 37: 679-681.(レベル V)
- 158) Böckle BC, Willeit J, Freund M, Sepp NT: Neurological picture. Unexplained muscle atrophy as the unique preceding symptom of bilateral linear morphea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80: 310-311.(レベル V)
- 159) Hahn JS, Harris BT, Gutierrez K, Sandborg C: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 15-year-old boy with scleroderma and secondary amyloidosis. *Pediatrics* 1998, 102: 1475-1479.(レベル V)
- 160) Kanzato N, Matsuzaki T, Komine Y, et al: Localized scleroderma associated with progressing ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999, 163: 86-89.(レベル V)
- 161) Unterberger I, Trinkka E, Engelhardt K, et al: Linear scleroderma "en coup de sabre" coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003,

- 74: 661-664.(レベル V)
- 162) Holl-Wieden A, Klink T, Klink J, Warmuth-Metz M, Girschick HJ: Linear scleroderma 'en coup de sabre' associated with cerebral and ocular vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2006, 35: 402-404.(レベル V)
- 163) Menascu S, Padeh S, Hoffman C, Ben-Zeev B: Parry-Romberg syndrome presenting as status migrainosus. *Pediatr Neurol* 2009, 40: 321-323.(レベル V)
- 164) Higashi Y, Kanekura T, Fukumaru K, Kanzaki T: Scleroderma en coup de sabre with central nervous system involvement. *J Dermatol* 2000, 27: 486-488.(レベル V)
- 165) Maletic J, Tsirka V, Ioannides P, Karacostas D, Taskos N: Parry-Romberg Syndrome Associated with Localized Scleroderma. *Case Rep Neurol* 2010, 2: 57-62.(レベル V)