

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン—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 | 浅井 純 | 浅野善英 | 石井貴之 | 岩田洋平 | 川上民裕 |
| 小寺雅也 | 安部正敏 | 天野正宏 | 池上隆太 | 爲政大幾 | 磯貝善蔵 |
| 伊藤孝明 | 井上雄二 | 入澤亮吉 | 大塚正樹 | 尾本陽一 | 加藤裕史 |
| 門野岳史 | 金子 栄 | 加納宏行 | 川口雅一 | 久木野竜一 | 幸野 健 |
| 古賀文二 | 境 恵祐 | 櫻井英一 | 皿山泰子 | 新谷洋一 | 谷岡末樹 |
| 谷崎英昭 | 辻田 淳 | 土井直孝 | 中西健史 | 橋本 彰 | 長谷川稔 |
| 林 昌浩 | 廣崎邦紀 | 藤田英樹 | 藤原 浩 | 前川武雄 | 松尾光馬 |
| 間所直樹 | 茂木精一郎 | 八代 浩 | 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。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。改訂にあたり、SLEと皮膚筋炎をそれぞれの項に独立させるとともに、CQおよびその回答の見直しを行った。

所属は表1を参照

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

本ガイドライン策定委員会(表1)は日本皮膚科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診療ガイドラインを策定した。2013年6月より改訂作業を行った。本ガイドラインは現時点における本邦での各種創傷および熱傷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

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分野教授） 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（水前寺皮フ科医院院長） 金子 栄（島根大学医学部皮膚科准教授） 加納宏行（岐阜大学大学院医学系研究科皮膚病態学准教授） 新谷洋一（シントニ皮フ科院長） 辻田 淳（福岡県社会保険医療協会社会保険稲築病院皮膚科部長） 長谷川稔（福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学教授） 藤田英樹（日本大学医学部皮膚科学分野准教授） 茂木精一郎（群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講師） レバヴァー・アンドレ（いちげ皮フ科クリニック院長） |
| 褥 瘡 | 磯貝善蔵（国立長寿医療研究センター先端診療部皮膚科医長） 入澤亮吉（東京医科大学皮膚科学分野助教） 大塚正樹（静岡がんセンター皮膚科副医長） 門野岳史（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授） 古賀文二（福岡大学医学部皮膚科学教室講師） 廣崎邦紀（北海道医療センター皮膚科医長） 藤原 浩（新潟大学医歯学総合病院地域医療教育センター特任教授、魚沼基幹病院皮膚科部長） |
| 糖尿病性潰瘍 | 安部正敏（札幌皮膚科クリニック副院長） 池上隆太（JCHO 大阪病院皮膚科診療部長） 爲政大幾（大阪医療センター皮膚科科長） 加藤裕史（名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科講師） 櫻井英一（皮ふ科桜井医院副院長） 谷崎英昭（大阪医科大学皮膚科学教室講師） 中西健史（滋賀医科大学皮膚科学講座特任准教授） 松尾光馬（中野皮膚科クリニック院長） 山崎 修（岡山大学大学院医歯薬総合研究科皮膚科学分野講師） |
| 膠原病・血管炎 | 浅井 純（京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学講師） 浅野善英（東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科准教授） 石井真之（富山県立中央病院皮膚科医長） 岩田洋平（藤田保健衛生大学医学部皮膚科学准教授） 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授） 小寺雅也（独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院皮膚科診療部長） 藤本 学（筑波大学医学医療系皮膚科教授） |
| 下腿潰瘍・下肢静脈瘤 | 伊藤孝明（兵庫医科大学医学部皮膚科学講師） 久木野竜一（くきの皮膚科院長） 皿山泰子（神戸労災病院皮膚科副部長） 谷岡未樹（谷岡皮フ科クリニック院長） 前川武雄（自治医科大学医学部皮膚科学准教授） 八代 浩（福井県済生会病院皮膚科医長） |
| 熱 傷 | 天野正宏（宮崎大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学分野教授） 尾本陽一（市立四日市病院皮膚科医長） 川口雅一（山形大学医学部皮膚科准教授） 境 恵祐（水俣市立総合医療センター皮膚科部長） 土井直孝（和歌山県立医科大学皮膚科助教） 橋本 彰（東北大学医学部皮膚科助教） 林 昌浩（山形大学医学部皮膚科講師） 間所直樹（マツダ病院皮膚科部長） 吉野雄一郎（熊本赤十字病院皮膚科部長） |
| EBM 担当 | 幸野 健（日本医科大学千葉北総病院皮膚科教授） |

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2013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、

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。

5) エビデンスレベルと推奨度決定基準

エビデンスレベルについては、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）
- 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

また、推奨度については、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 を参考にした。

● 推奨度、推奨文の分類

推奨の強さは、

- 「1」推奨する
- 「2」選択肢の1つとして提案する

の2通りで提示する。

どうしても推奨の強さを決められないときには「なし」とし、明確な推奨ができない場合もある。

推奨文は、上記推奨の強さにエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記し、以下のように記載する。

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Iを行うことを選択肢の1つとして提案する(2C) = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
- 3) 患者Pに対して治療Iを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を行わないことを推奨する(1B) = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

6) 公表前のレビュー

ガイドラインの公開に先立ち、2012年から2015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。

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、高圧洗浄、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 を期待する被覆材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, ② tumoral calcification, ③ dystrophic calcification, ④ idiopathic calcification, ⑤ calciphylaxis 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、③ dystrophic 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β₂-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、通常癒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、通常癒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。

表2. Clinical Question のまとめ

| Clinical Question | 推奨度 | 推奨文 |
|--|--|--|
| 【全身性強皮症（強皮症）】 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？ | 2D | 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つとして提案する。 |
| CQ2. 抗血小板薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？ | 2D | 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つとして提案する。 |
| 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？ | [1C] アルプロスタジル [2B] ベラプロストナトリウム | 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（アルプロスタジルなど）の投与を推奨し（1C）、内服製剤（ベラプロストナトリウム）の投与は選択肢の1つとして提案する（2B）。 |
| 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？ | 2A（投与しないことを提案） | 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投与しないことを提案する。 |
| CQ5. 抗トロンビン薬は強皮症の皮膚潰瘍の治療に有用か？ | 1C | 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、投与することを推奨する。 |
| 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？ | ボセンタン：潰瘍新生抑制：1A, 潰瘍治療：2C | エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン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（1A）。潰瘍縮小にも効果が期待できるため、適応を慎重に考慮しつつ潰瘍治療の選択肢の1つとして提案する（2C）。 |
| 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？ | [2C] シルденаフィル [2D] タダラフィル, バルデナフィル | 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、シルденаフィル（2C）、タダラフィル（2D）、バルデナフィル（2D）の投与を選択肢の1つとして提案する。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. 強皮症患者が、難治性皮膚潰瘍の治療において外科的治療を行うのは有用か？ | 2C | 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つとして提案する。 |
| CQ9. 強皮症患者が、難治性皮膚潰瘍や壊疽の治療において指趾切断術を行うのは有用か？ | 2C (行わないことを提案) | 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。そのため、やむを得ない場合を除き、安易に指趾切断術を行わないことを提案する。 |
| CQ10. 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？ | [2B] 低用量ワルファリン [2C] 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 | 低用量ワルファリン (2B), ステロイド局注 (2C), 塩酸ジルチアゼム (2C), 塩酸ミノサイクリン (2C), ビスフォスフォネート製剤 (2C) 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つとして提案する。 |
| CQ11. 強皮症の皮膚石灰沈着に対して、外科的治療は有用か？ | 2C | 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提案する。 |
| 【全身性エリテマトーデス (SLE)】 CQ12. 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？ | [1D] 蛍光抗体直接法・間接法, 病理組織学的な精査, 各種感染症検査 [1D] ステロイド全身投与, ヒドロキシクロロキン投与, DDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone) 投与 | 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をはじめとする種々の病態を念頭におき、鑑別診断のために蛍光抗体直接法・間接法, 病理組織学的な検査, および各種感染症検査を推奨する。 水疱性エリテマトーデスの治療として、ステロイド全身投与, ヒドロキシクロロキン投与, DDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone) 投与を推奨する。 |
| CQ13. 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？ | 1C | 進行すると皮膚潰瘍、癬痕や陥凹を形成しうるため、ステロイド内服投与, ヒドロキシクロロキン投与, DDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone) 投与を推奨する。 |
| CQ14. SLE 患者に生じる下腿潰瘍にはどのような原因があるか、またどのような検査を行えばよいか？ | 1C | SLE の下腿潰瘍の原因として、血管炎, 抗リン脂質抗体症候群をはじめとする血栓症, 静脈性潰瘍や末梢動脈閉塞といった循環障害, 感染症, 壊疽性膿皮症などがあげられる。原因検索として、血液検査, 皮膚生検, 原因菌に対する培養検査, 下肢静脈エコーなどによる静脈還流障害・血栓症の検査, 足関節血圧 (Ankle Pressure), 足関節上腕血圧比 (Ankle Brachial Pressure Index: ABI), 皮膚還流圧 (Skin Perfusion Pressure: SPP) などによる下肢虚血の検査を推奨する。 |

| | | |
|---|---|--|
| CQ15. SLE 患者に口腔内潰瘍の形成をみた場合に、どのような検査を行えばよいか？ | 1C | SLE の口腔内潰瘍は原疾患にともなう無痛性潰瘍が多いが、粘膜に生じた円板状エリテマトーデスの場合もあり、鑑別診断としては再発性アフタ性口内炎、扁平苔癬、白板症、そして単純ヘルペスや真菌などの感染症などが挙げられる。臨床症状による診断が困難な場合にはその原因精査のために蛍光抗体直接法を含む皮膚生検や感染症に対する検索を推奨する。また、SLE に生じる口腔内潰瘍は病勢を反映することがあるため、血液生化学検査・免疫学的検査、尿検査などによる病勢の再評価を推奨する。 |
| 【皮膚筋炎】 CQ16. 皮膚筋炎に合併した皮膚潰瘍の評価にどのような検査が有用か？ | 1D | 皮膚筋炎患者に認められる皮膚潰瘍は、原病による潰瘍から感染症等の二次的な要因まで様々な病態により生じうるため、病態を把握するために、皮膚生検や細菌・真菌・抗酸菌などの微生物学的検査などを行うことを推奨する。 |
| CQ17. 皮膚筋炎患者にみられた皮膚潰瘍に紫斑や壊死を伴っている場合に肺病変の評価が必要か？ | 1C | 皮膚筋炎患者の皮膚潰瘍に紫斑や壊死等の血管障害を示唆する所見を認めた場合には、間質性肺疾患の合併の有無について画像検査や血液ガス分析、呼吸機能検査、血液検査などの検査を行うことを推奨する。 |
| CQ18. 皮膚筋炎の皮膚石灰沈着には、どのような検査が有用か？ | 1C | 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行うことを推奨する。 |
| CQ19. 皮膚筋炎患者の皮膚石灰沈着に対して、どのような治療が有用か？ | [2B] 低用量ワルファリン [2C] 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 [2D] 外科的治療 | 低用量ワルファリン (2B)、水酸化アルミニウムゲル (2C)、塩酸ジルチアゼム (2C)、プロベネシド (2C)、ビスフォスフォネート製剤 (2C) 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つとして提案する。外科的治療 (2D) も選択肢の1つとして提案する。 |
| CQ20. 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？ | [1C] ステロイド全身投与、[2C] シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン | 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、その治療にステロイドの全身投与 (1C) 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 (2C)、メトトレキサート (2C)、アザチオプリン (2C) 等の免疫抑制薬の全身投与を治療の選択肢の1つとして提案する。 |
| 【血管炎】 CQ21. 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？ | [1C] ステロイド全身投与 [1D] アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン | 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する (1C)。また、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の併用を推奨する (1D)。 |
| CQ22. 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？ | 2C | 血管炎による皮膚潰瘍の治療に、他の治療が奏効しない場合、免疫グロブリン大量静注療法を選択肢の1つとして提案する。 |

| | | |
|--|--|--|
| CQ23. 血管炎による皮膚潰瘍の治療において外科的治療は有用か？ | 2C (行わないことを提案) | 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安易に行わないことを提案する。 |
| 【関節リウマチ】 CQ24. 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？ | [1C] ステロイド全身投与、シクロホスファミドパルス療法 [2B] アザチオプリン | 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（1C）。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を推奨する（1C）。アザチオプリン等の併用を選択肢の1つとして提案する（2B）。 |
| CQ25. リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対してDDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone) は有用か？ | 1C | リウマトイド血管炎に対する治療として、DDSの投与を推奨する。 |
| CQ26. 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？ | 1C | リウマトイド血管炎に対する治療として、TNF阻害薬を推奨する。 |
| CQ27. TNF阻害薬治療中にリウマトイド血管炎が発症・悪化した場合、TNF阻害薬を中止すべきか？ | 2C | TNF阻害薬使用中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阻害薬を中止し他剤への変更を検討することを選択肢の1つとして提案する。 |
| CQ28. 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？ | 2C | 高用量のステロイド、シクロホスファミドパルス療法、TNF阻害薬など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つとして提案する。 |
| CQ29. 関節リウマチにともな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？ | [2C] 血管炎性あるいは非血管炎性の皮膚潰瘍 [2D] 壊疽性膿皮症 | LCAPやGCAPを、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（2C）、および難治性壊疽性膿皮症（2D）に対する治療の選択肢の1つとして提案する。 |
| CQ30. 関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の治療に末梢循環改善薬・抗血小板薬は有用か？ | 2D | 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・抗血小板薬を選択肢の1つとして提案する。 |
| 【抗リン脂質抗体症候群】 CQ31. 抗凝固療法は抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防に有用か？ | [1D] 皮膚潰瘍を生じたことのある例の再発予防 [2D] 皮膚潰瘍を生じたことのない例の予防 | 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（1D）。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つとして提案する（2D）。 |
| CQ32. 抗血小板薬の投与は、抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防に有用か？ | 2D | 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つとして提案する。 |
| CQ33. 長期間の抗凝固薬の投与は、抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防に有用か？ | 2D | 永続的な投与を選択肢の1つとして提案する。 |

| | | |
|--|--|--|
| CQ34. 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍に対して、どのような治療が有用か？ | [1C] 劇症型に対するステロイド全身投与、血漿交換、ヘパリンなどの集学的な治療 [1D] 劇症型以外に対する抗凝固薬や抗血小板薬 | 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、ステロイド全身投与、血漿交換、ヘパリンなどの集学的な治療を行うことを推奨する(1C)。劇症型以外では、ワルファリンを中心とする抗凝固薬や抗血小板薬による治療を行うことを推奨する(1D)。 |
|--|--|--|

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）を見極めたい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が多く、あるいは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いため、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ついては採血でのプロカルシトニン値も判断材料となり、膠原病の疾患活動性が高くなってもプロカルシトニン値は上昇しないことが多い。ただし、リウマトイド因子陽性の症例では非特異的の反応によって偽陽性を呈することがあることやプロカルシトニン値の測定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、ブクラデシンナトリウム軟膏、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・シュガーなど

M：湿潤環境の保持（滲出液の制御・除去）：

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い。そのため、外用薬の刺激症状を伴う症例では原則どおりに外用治療できないことも経験される。このような場合には、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。ベッドサイドでの創処置においても、浮いた壊死組織の除去は必要だが、虚血性の下床組織は出来るだけ温存に努める。摂子等で皮膚潰瘍の虚血性組織を傷つけずに、浮いた壊死組織のみを除去するにとどめることで創処置時の患者の痛みも軽減できる。膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療では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。

膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍では、疼痛管理も問題となることがある。急性期の疼痛症状について

は非ステロイド性消炎鎮痛薬やアセトアミノフェンなどで疼痛コントロールが図られることが多いが、腎機能や肝機能の異常に注意が必要である。難治性の疼痛症状では、軽度から中等度の強さの痛みに用いるオピオイドとして、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠、トラマドール塩酸塩、リン酸コデインなどが選択されることがある。疾患活動性の高い症例や皮膚潰瘍に感染をともなっている症例では、中等度から高度の強さの痛みに用いるオピオイドとして、モルヒネ塩酸塩やフェンタニル貼付剤（適正使用講習 e-learning の受講義務あり）などを稀に要することがある。末梢神経を栄養する血管に炎症が生じ、末梢神経障害性疼痛を生じることがあり、それらの際にはプレガバリンやデュロキセチンによる鎮痛が奏効する場合がある。症例によっては神経ブロックも有用である。

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、足腫、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の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？

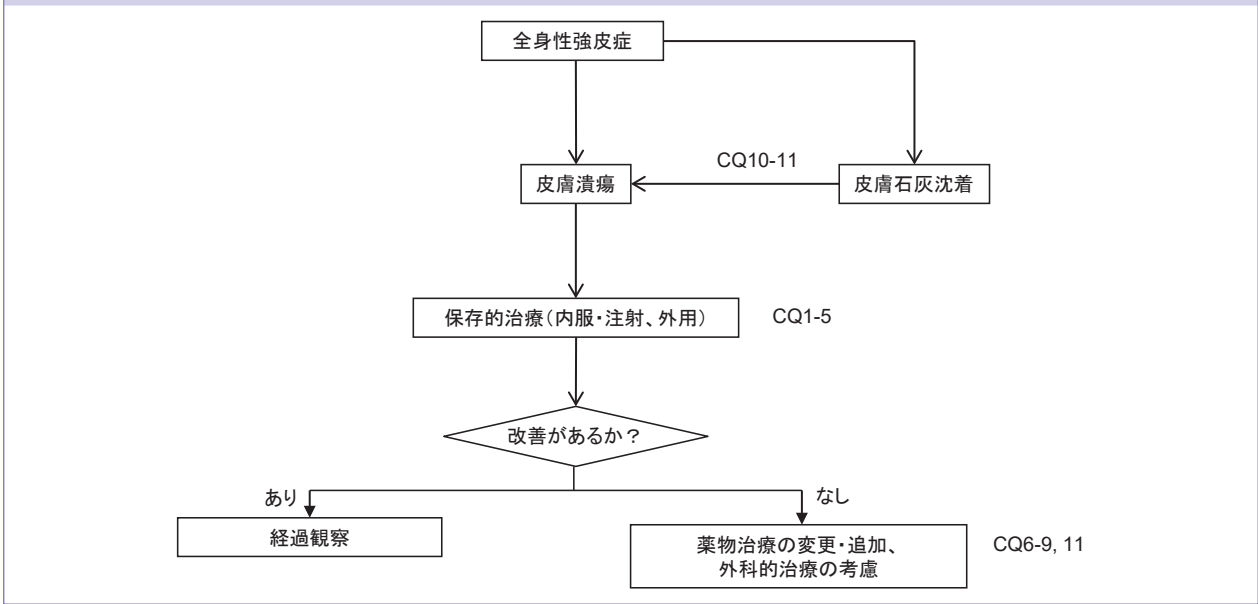
推奨文：強皮症の皮膚潰瘍におけるカルシウム拮抗薬の有用性を直接に評価した報告はないが、カルシウム拮抗薬はレイノー現象に有用であり、循環障害に起因する潰瘍に対する効果が期待できるため、強皮症の皮膚潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして提案する。

推奨度：2D

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 であり、推奨度 2D である。しかしながら、下記のレイノー現象に関するエ

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



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 (10~20 mg 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 つとして提案する。

推奨度: 2D

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 であり、推奨度 2D 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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。

【文献】

- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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 (アルプロスタジルなど) の投与を推奨し (1C), 内服製剤 (ベラプロストナトリウム) の投与は選択肢の1つとして提案する (2B).

推奨度：[1C] アルプロスタジル, [2B] ベラプロストナトリウム

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 であり, 推奨度 1C である. 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⁶⁾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 2B とした. 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⁶⁾.

・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⁷⁾.

[文献]

- 6) 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)
- 7) Vayssairat M: Preventive effect of an oral prostacyclin

analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter 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投与しないことを提案する.

推奨度：2A (投与しないことを提案)

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⁸⁾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⁸⁾⁹⁾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 2A (投与しないことを提案) である.

・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⁸⁾. 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⁹⁾. 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】

- 8) 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)
- 9) 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、投与することを推奨する。

推奨度：1C

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¹⁰⁾があり、エビデンスレベル V であり、推奨度 1C 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¹¹⁾。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¹⁰⁾。以上のことより、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】

- 10) 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)
- 11) 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強皮症—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であるボセンタ

ン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 (1A)。潰瘍縮小にも効果が期待できるため、適応を慎重に考慮しつつ潰瘍治療の選択肢の 1 つとすることを提案する (2C)。

推奨度：ボセンタン：潰瘍新生抑制：1A, 潰瘍治療：2C

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¹²⁾¹³⁾およびメタ解析¹⁴⁾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 I であり、潰瘍新生の抑制に関しては推奨度 1A である。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が¹²⁾、有用性を示す症例集積研究^{13)~16)}が多くあり、エビデンスレベル IVb~V であるため、潰瘍治療に関しては推奨度 2C である。

・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った。ボセンタン投与は現存する皮膚潰瘍には有意な改善は認められなかったが、皮膚潰瘍の新生を有意に抑制した¹²⁾。さらに、188 例を対象とした別のランダム化比較試験でも同様の結果が得られ¹³⁾、メタ解析でも予防効果に関して有意な改善が確認されている¹⁴⁾。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¹⁵⁾。また、症例報告ではボセンタンの指尖潰瘍・壊疽の治療における有用性を示したものが^{16)~18)}。また、指尖以外の皮膚潰瘍の治療における有用性の報告もある¹⁹⁾。

・アンプリセンタンについては 6 例の症例集積研究と 20 例のオープンラベル試験で、指尖潰瘍の数や径の有意な改善効果が報告されている²⁰⁾²¹⁾。指尖潰瘍の予防効果は認められていない。

・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、ボセンタンおよびアンプリセンタンは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に注意すべきである。また、アンプリセンタンは肺動脈性肺高血圧症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】

- 12) 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)
- 13) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al: Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 32–38.(エビデンスレベル II)
- 14) Tingey T, Shu J, Smuczek J: Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis, *Arthritis Care Res*, 2013; 65: 1460–1471.(エビデンスレベル I)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, et al: Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 417–421.(エビデンスレベル V)
- 20) Parisi S, Peroni CL, Laganà A, et al: Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study, *Rheumatology*, 2013; 52: 1142–1144.(エビデンスレベル V)
- 21) Chung L, Ball K, Yaqub A, et al: Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a prospective pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 400–401.(エビデンスレベル III)

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、シルデナフィル(2C)、タダラフィル(2D)、バルデナフィル

(2D)の投与を選択肢の1つとして提案する。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：[2C]シルデナフィル, [2D]タダラフィル, バルデナフィル

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、症例集積研究1編²²⁾および症例報告2編²³⁾²⁴⁾あり、エビデンスレベルVであり、推奨度2Cである。タダラフィルおよびバルデナフィルについては、レイノー現象に対するランダム化比較試験で有効性の報告があるが、皮膚潰瘍についての報告はなく、エキスパートオピニオンのみであるためエビデンスレベルVIであり、推奨度2Dである。

・シルデナフィルの皮膚潰瘍に対する有効性をみた19例の症例集積研究では、指尖潰瘍が有意に改善した²²⁾。シルデナフィルによ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²⁵⁾。また、限局皮膚硬化型157例を対象としたランダム化比較試験においても、シルデナフィル徐放剤はレイノー現象の頻度を有意に抑制した²⁶⁾。

・タダラフィルに関しては、39例を対象としたランダム化クロスオーバー試験にてレイノー現象のスコア、頻度、期間を有意に改善しなかったとする報告²⁷⁾と24例を対象としたランダム化クロスオーバー試験でこれらを有意に改善したとする報告²⁸⁾がある。

・バルデナフィルに関しては、強皮症患者38名を含むレイノー病患者53人を対象としたプラセボ対照クロスオーバー試験で有意な改善が報告されている²⁹⁾。

・したがって、ホスホジエステラーゼ5阻害薬はレイノー現象には有用であると考えられ、特にシルデナフィルは皮膚潰瘍に対する効果も期待できると考えられるが、皮膚潰瘍に対する有用性はいまだ確定していない。また、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】

- 22) Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al: Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1475–1478.(エビデンスレベル V)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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.
- 26) Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al: Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis, *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 775-782.
- 27) Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, et al: Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2009; 36: 2264-2268.
- 28) Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al: Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial, *Rheumatology*, 2010; 49: 2420-2428.
- 29) Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al: Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, *Arch Intern Med*, 2012; 172: 1182-1184.

CQ8. 強皮症患者が、難治性皮膚潰瘍の治療において外科的治療を行うのは有用か？

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つとして提案する。

推奨度：2C

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、症例集積研究が2編あり³⁰⁾³¹⁾、デブリードマン、植皮、交感神経切除、関節拘縮手術などが検討され、エビデンスレベルVであり、推奨度2Cである。

・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³²⁾。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³⁰⁾と症例集積研究³³⁾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³¹⁾と症例集積研究³⁴⁾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³⁵⁾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を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】

- 30) 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 V)
- 31) 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 V)
- 32) 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)
- 33) Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C: Long-term results of periarterial sympathectomy, *J Hand Surg Am*, 2009; 34: 1454-1454. (エビデンスレベル V)
- 34) 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)
- 35) 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. 強皮症患者が、難治性皮膚潰瘍や壊疽の治療において指趾切断術を行うのは有用か？

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。そのため、やむを得ない場合を除き、安易に指趾切断術を行わないことを提案する。

推奨度：2C（行わないことを提案）

解説：

・強皮症の皮膚潰瘍に対する指趾切断術についての症例集積研究が1編あり³⁶⁾、エビデンスレベルVであり、推奨度2Cである。

・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³⁷⁾³⁸⁾がある。壊疽に対する外科的切断では、新たなる断端潰瘍を生じ、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³⁶⁾。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】

- 36) 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V)
- 37) 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)
- 38) 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（2B）、ステロイド局注（2C）、塩酸ジルチアゼム（2C）、塩酸ミノサイクリン（2C）、ビスフォスフォネート製剤（2C）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つとして提案する。

推奨度：[2B] 低用量ワルファリン, [2C] 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

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³⁹⁾エビデンスレベルIIであるが、症例数が少ないことから、推奨度2Bとした。また、ステロイド局注に関して症例集積研究1編⁴⁰⁾、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^{41)~44)}、塩酸ミノサイクリンに関して症例集積研究1編⁴⁵⁾、ビスフォスフォネート製剤に関して症例集積研究1編⁴⁶⁾があり、すべてエビデンスレベルVであり、推奨度2C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⁴⁷⁾。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³⁹⁾。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も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⁴⁸⁾。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1 mg/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⁴⁹⁾。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⁴⁰⁾。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240 mg/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⁴¹⁾。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⁴²⁾。Vayssairatらは、23例の症例集積研究を行い、180 mg/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⁴³⁾。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、240～480 mg/日の塩酸ジルチアゼムを投与し⁴⁴⁾、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、石灰沈着を持つ限局皮膚硬化型全身性強皮症患者9例に50～100 mg/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⁴⁵⁾。全例で症状の改善が認められ、平均4.8±3.8カ月で効果が認められていた。なお、塩酸ミノサイクリンには間質性肺炎が副作用にあり、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⁴⁶⁾。

【文献】

39) 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)

- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K, *N Engl J Med*, 1980; 302: 1460-1466.
- 48) 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)
- 49) 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)

CQ11. 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提案する。

推奨度：2C

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症例集積研究1編⁵⁰⁾があり、エビデンスレベルVであり、推奨度2Cである。

・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しての症例集積研究を行っている⁵⁰⁾。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。歯科用バ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】

- 50) 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 V)

2 全身性エリテマトーデスにともなう皮膚潰瘍

序論

全身性エリテマトーデス(SLE)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⁵¹⁾⁵²⁾。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り、本邦でも2015年に認可されたヒドロキシクロロキン内服が行われる場合もある。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、皮膚潰瘍や壊疽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。このほか、免疫抑制状態にあることが多いため、種々の感染症による潰瘍を生じることもしばしばあり、円板状エリテマトーデス上にみられる難治性潰瘍は瘢痕より生じた有棘細胞癌の場合もある。

以上の考え方に基づいてSLEの皮膚潰瘍ならびに口腔内潰瘍に対する診療ガイドラインを作成した。また、SLEに認められた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についても述べる。治療アルゴリズムを図2に示した。

【文献】

- 51) Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40: 1725, 1997.
- 52) Petri M, et al: Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2677-2686.

CQ12. 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をはじめとする種々の病態を念頭におき、鑑別診断のために蛍光抗体直接法・間接法、病理組織学的な検査、および各種感染症検査を推奨する。

推奨度: [1D] 蛍光抗体直接法・間接法、病理組織学的な精査、各種感染症検査

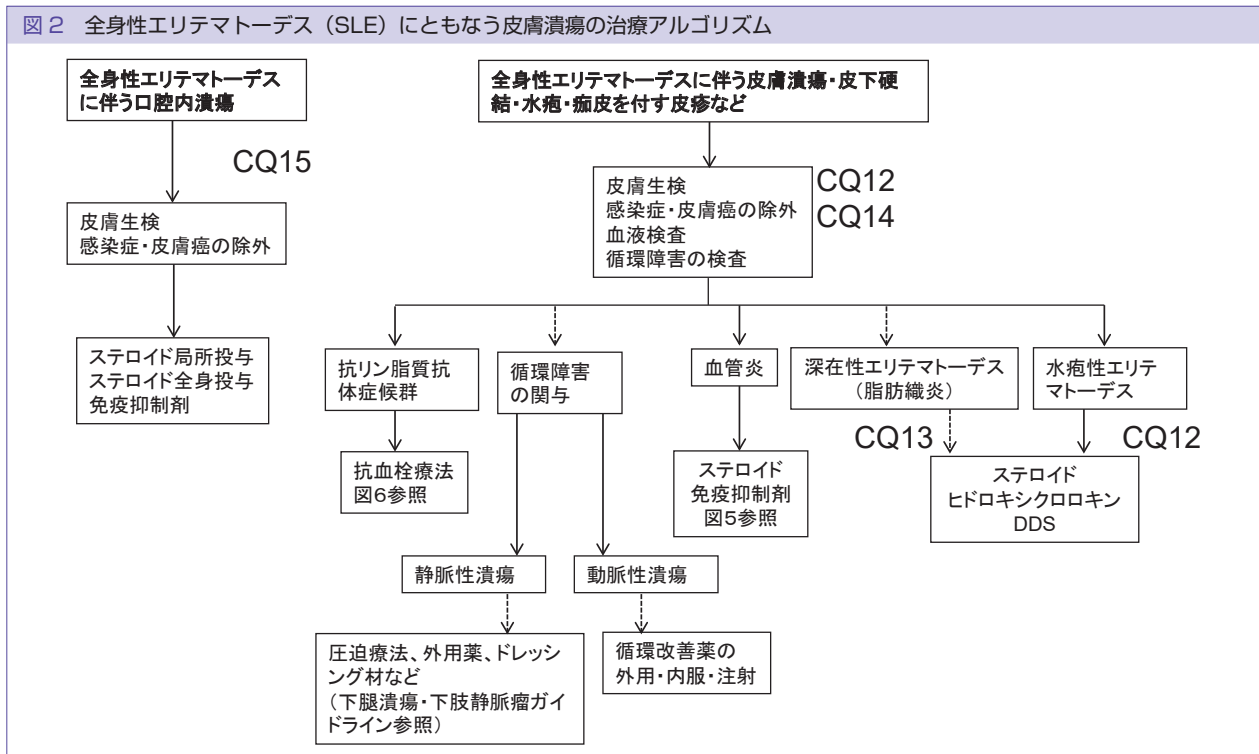
推奨文: 水疱性エリテマトーデスの治療として、ステロイド全身投与、ヒドロキシクロロキン投与、DDS(Diamino-Diphenyl-Sulfone)投与を推奨する。

推奨度: 1D

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検査、また水疱を呈する感染

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



性疾患除外のための各種感染症検査に関しては、エキスパートオピニオンのみであり⁵³⁾、エビデンスレベルVIであるが、一般的に行われており、診断に重要な検査であるため、推奨度1Dとした。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⁵⁴⁾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1Dとした。ヒドロキシクロロキンは本薬剤の水疱性エリテマトーデスに対する効果については明らかなエビデンスは存在せず、エキスパートオピニオンのみであり⁵⁴⁾エビデンスレベルVIであるが、皮膚エリテマトーデスに対する治療として海外では標準的に行われている治療であり、推奨度1Dとした。DDSに関しては症例集積研究が3編あり^{55)~57)}、エビデンスレベルVであり、推奨度1Dである。

・SLEにみられる水疱性皮疹は比較的稀であり、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：ジュリー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、i) アメリカリウマチ学会によるSLEの診断基準を満たす、ii) 露光部だけではなく非露光部にも水疱を形成す

る、iii) 病理組織学的にジュリーング疱疹状皮膚炎に類似する、iv) 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、v) 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⁵⁸⁾⁵⁹⁾。

・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⁵⁷⁾⁶⁰⁾。

・SLE患者では、免疫抑制状態にあることが多く、各種感染症を併発することがある。原疾患によるもの以外にヘルペス属ウイルス感染症や伝染性膿痂疹をはじめとする各種感染症の可能性も検討すべきであり、微生物学的検査も必要である。

・水疱性皮疹は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のほか、ヒドロキシクロロキン投与も行われている。ヒドロキシクロロキンは、海外では以前よりSLEや皮膚エリテマトーデスの治療薬として広く用いられていたが、本邦でも2015年に皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデスの治療薬として保険承認されている。ヒドロ

キシクロロキンの皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデスに対する有用性は本邦からも報告されている⁶¹⁾。

・DDSが著効したという報告も多数ある^{55)~57)}。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日で皮疹が消失している。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】

- 53) Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH: Bullous systemic lupus erythematosus: a review and update to diagnosis and treatment, *Am J Clin Dermatol*, 2014; 15: 517-524.(エビデンスレベル V)
- 54) Okon LG, Werth VP: Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment, *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013; 27: 391-404.(エビデンスレベル V)
- 55) Ludgate MW, Greig DE: Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsone, *Australas J Dermatol*, 2008; 49: 91-93.(エビデンスレベル V)
- 56) 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)
- 57) 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)
- 58) 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.(エビデンスレベル V)
- 59) Camisa C, Grimwood RE: Indirect immunofluorescence in vesiculobullous eruption of systemic lupus erythematosus, *J Invest Dermatol*, 1986; 86: 606.(エビデンスレベル V)
- 60) Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kirtschig G, Burge SM: Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 921-928.(エビデンスレベル V)
- 61) Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M, et al: Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI), *Mod Rheumatol*, 2013; 23: 318-322.(エビデンスレベル IV)

CQ13. 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、癬痕や陥凹を形成するため、ステロイド内服投与、ヒドロキシクロロキン投与、DDS(Diamino-Diphenyl-Sulfone)投与を推奨する。

推奨度：1C

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^{62)~65)}ありエビデンスレベルVであり、推奨度1Cである。深在性エリテマトーデスに対するヒドロキシクロロキン内服治療およびDDS内服治療に関しては、症例集積研究⁶⁶⁾⁶⁷⁾がそれぞれ1編あり、エビデンスレベルVであり、推奨度1Cである。

・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、ヒドロキシクロロキン、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⁶²⁾。

・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⁶³⁾や、3~25 mg/日(平均10.8 mg/日)という報告⁶⁴⁾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。

・ヒドロキシクロロキンは、海外では以前より広く用いられており、全身性エリテマトーデスに対する有効性については1編のシステマティックレビュー⁶⁷⁾がある。本邦においても2015年に皮膚エリテマトーデス及び全身性エリテマトーデスの治療薬として保険承認された。Parkらは、深在性エリテマトーデスの17例のうち、15例にヒドロキシクロロキンを投与し、58.9%の患者でヒドロキシクロロキン単独で奏効したと報告している⁶⁵⁾。

・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⁶⁶⁾。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、エビデンスレベルVである。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。

【文献】

- 62) McCauliffe DP: Cutaneous lupus erythematosus, *Semin Cutan Med Surg*, 2001; 20: 14-26.(エビデンスレベル V)
- 63) 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)
- 64) Arai S, Katsuoka K: Clinical entity of Lupus

- erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus, *Autoimmun Rev*, 2009; 8: 449-452.(エビデンスレベル V)
- 65) Park HS, Choi JW, Kim BK, Cho KH: Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies, *Am J Dermatopathol*, 2010; 32: 24-30.(エビデンスレベル V)
- 66) Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H: Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 399-401.(エビデンスレベル V)
- 67) Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA: Clinical efficacy and side effects of anti-malarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 20-28.

CQ14. SLE患者に生じる下腿潰瘍にはどのような原因があるか、またどのような検査を行えばよいか?

推奨文: SLEの下腿潰瘍の原因として、血管炎、抗リン脂質抗体症候群をはじめとする血栓症、静脈性潰瘍や末梢動脈閉塞といった循環障害、感染症、壊疽性膿皮症などがあげられる。原因検索として、血液検査、皮膚生検、原因菌に対する培養検査、下肢静脈エコーなどによる静脈還流障害・血栓症の検査、足関節血圧(Ankle Pressure)、足関節上腕血圧比(Ankle Brachial Pressure Index: ABI)、皮膚還流圧(Skin Perfusion Pressure: SPP)などによる下肢虚血の検査を推奨する。

推奨度: 1C

解説:

・SLEを始めとする膠原病では、様々な原因で下腿潰瘍を生じる。SLEに生じる下腿潰瘍の原因、治療については症例集積研究が2編、症例報告が多数あり、エビデンスレベルVであり、推奨度1Cである。

・Chiaらは、SLE患者8例を含む下腿潰瘍を有する膠原病患者29例について検討している⁶⁸⁾。原因として最も多かったのが静脈性潰瘍(34.5%)であり、引き続き、多因子性(24.1%)、血管炎(20.7%)、非結核性抗酸菌症(7.0%)、壊疽性膿皮症(7.0%)、末梢動脈閉塞(3.4%)、医原性(3.4%)であった。Dabiriらによる症例集積研究⁶⁹⁾では、SLEにおける下腿潰瘍は、内外果、内外果の上部、前脛骨部に多く、原因として、血管炎、静脈還流不全、血栓症(抗リン脂質抗体症候群を含む)、深在性エリテマトーデス、扁平苔癬の合併などが挙げられており、潰瘍部の局所治療では不十分であることが多く、原疾患の治療が重要であるとされ

ている。

・上記より、SLEにおける下腿潰瘍の病態の鑑別のために、皮膚生検、培養検査等による感染症検査、循環障害についての精査が必要と考えられる。(静脈性下腿潰瘍についての検査は本ガイドラインの下腿潰瘍・下肢静脈瘤ガイドラインを参照。)抗リン脂質抗体症候群の鑑別には、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、IgG型のβ2-GPI依存性抗CL抗体が本邦では保険収載されている。

・動脈閉塞による下肢虚血についての侵襲の少ない検査としては、足関節血圧、足関節上腕血圧比、皮膚還流圧などがある。これらの検査で異常が認められた場合、MRA(Magnetic Resonance Angiography)やCTA(CT Angiography)、血管造影といった検査を進めていく。(動脈閉塞による潰瘍の診断・治療については本ガイドラインの糖尿病性潰瘍・壊疽診療ガイドラインを参照)

文献

- 68) Chia HY, Tang MB: Chronic leg ulcers in adult patients with rheumatological diseases-a 7-year retrospective review, *Int Wound J*, 2014; 11: 601-604.(エビデンスレベル V)
- 69) Dabiri G, Falanga V: Connective tissue ulcers, *J Tissue Viability*, 2013; 22: 92-102.(エビデンスレベル V)

CQ15. SLE患者に口腔内潰瘍の形成をみた場合に、どのような検査を行えばよいか?

推奨文: SLEの口腔内潰瘍は原疾患にともなう無痛性潰瘍が多いが、粘膜に生じた円板状エリテマトーデスの場合もあり、鑑別診断としては再発性アフタ性口内炎、扁平苔癬、白板症、そして単純ヘルペスや真菌などの感染症などが挙げられる。臨床症状による診断が困難な場合にはその原因精査のために蛍光抗体直接法を含む皮膚生検や感染症に対する検索を推奨する。また、SLEに生じる口腔内潰瘍は病勢を反映することがあるため、血液生化学検査・免疫学的検査、尿検査などによる病勢の再評価を推奨する。

推奨度: 1C

解説:

・SLEに伴う口腔内病変の疫学に関しては、症例集積研究が3編^{70)~72)}あり、エビデンスレベルVであり、推奨度1Cである。

・SLEにおいて、口腔内病変は報告により様々だが数%~50%に認められる⁷⁰⁾。病変部は無痛性の場合と

有痛性の場合があるが、潰瘍部では有痛性となることがあり、生活に支障をきたす。典型的な口腔内病変は、急性期に上口蓋に生じることの多い無痛性潰瘍や粘膜に生じた円板状エリテマトーデスであるが、再発性アフタ性口内炎、扁平苔癬様皮疹、白板症、紅色局面など様々な病型が報告されている⁷⁰⁾。

・免疫抑制剤の全身投与を受けているSLE患者では、ヘルペスウイルスや真菌の二次感染により口腔内潰瘍を生じることがある⁷⁰⁾ため、顕微鏡検査、Tzanck試験、ウイルス抗原検査などを行う必要がある。ヘルペス性歯肉口内炎や口腔内カンジダ症を認めた場合は、抗ウイルス薬や抗真菌薬による治療を行う。

・口腔内病変がSLEによるものであった場合、70%以上の症例に蛍光抗体直接法で基底膜部への免疫グロブリンの沈着を認めるのに対し、扁平苔癬様皮疹や白板症での陽性率は10%以下であり、鑑別診断に有効である⁷³⁾。円板状エリテマトーデス上に生じた難治性潰瘍の場合、癬痕癩の可能性も考える必要がある。

・口腔内病変は、SLEにおける活動性の指標として、多くの評価基準に採用されている^{74)~76)}。そのため、SLE患者に口腔内病変をみた場合、活動性の評価をまず行い、必要に応じてステロイドや免疫抑制薬の全身投与を行う。ステロイドや免疫抑制薬の全身投与は口腔内病変に対しても有用である。

・SLEに伴う口腔内潰瘍に対して、全身の治療が有用なのは当然であるが、局所療法について、有用性を直接に評価した報告はない。しかし、再発性アフタ性口内炎に対する局所療法についての報告は、システマティックレビューが1編⁷⁷⁾あり、ステロイドの局所療法が第一選択である。

【文献】

- 70) Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM: Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management, *J Evid Dent Pract*, 2012; S1: 265-282.(エビデンスレベル V)
- 71) Parodi A, Massone C, Cacciapuoti M, et al: Measuring the activity of the disease in patients with cutaneous lupus erythematosus, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 457-460.(エビデンスレベル V)
- 72) Orteu CH, Buchanan JA, Hutchinson I, Leigh IM, Bull RH: Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed? *Br J Dermatol*, 2001; 144: 1219-1223.(エビデンスレベル V)
- 73) Schiodt M, Holmstrup P, Dabelsteen E, Ullman S: Deposits of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia,

Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1981; 51: 603-608.(エビデンスレベル IV)

- 74) Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 1725.(エビデンスレベル VI)
- 75) Petri M, et al: Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2677-2686.(エビデンスレベル VI)
- 76) Das NK, Dutta RN, Sengupta SR: Skin lesions in lupus erythematosus: A marker of systemic involvement, *Indian J Dermatol*, 2011; 56: 537-540.(エビデンスレベル IVa)
- 77) Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM: Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management, *J Evid Based Dent Pract*, 2012; 12: 265-282.

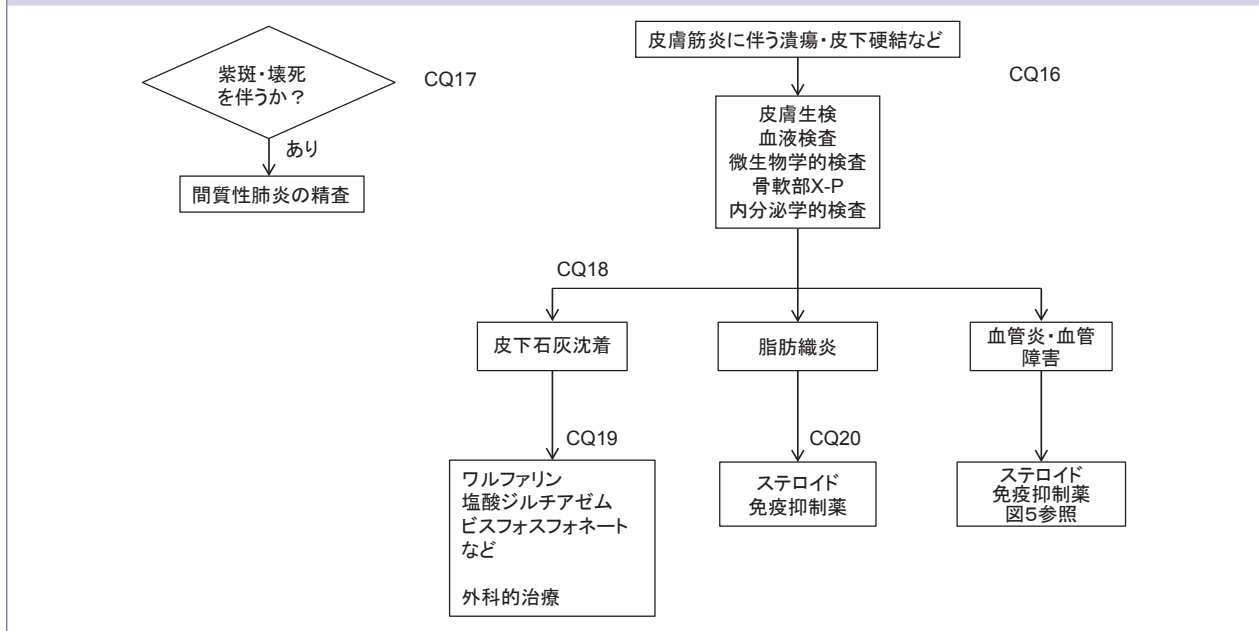
3 皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍

序論

皮膚筋炎は、多彩な皮疹を呈しびらんや皮膚潰瘍を生じることがある。皮膚筋炎にしばしば出現する皮疹としては、手指関節背面の丘疹であるゴットロン丘疹、手指関節や四肢関節背面の(角化性)紅斑であるゴットロン徴候、拇指の尺側、示指・中指橈側の角化性局面であるメカニックスハンド(機械工の手)、上眼瞼の浮腫性紫紅色斑であるヘリオトロープ疹、顔面紅斑や浮腫、scratch dermatitis(むち打ち様紅斑)や多形皮膚萎縮、爪囲紅斑、爪上皮出血点、皮膚潰瘍、石灰沈着、水疱などが認められる。皮膚筋炎における皮膚潰瘍やびらんの原因としては、血管障害に伴った紫斑や壊死を伴った穿掘性潰瘍、著しいscratch dermatitisに伴った二次性に生じた浅い皮膚潰瘍やびらん、皮膚石灰沈着、脂肪織炎など多彩であり、原因に応じた治療が大切である。

近年皮膚筋炎では、疾患特異性の高い新たな自己抗体が同定されつつあり、臨床像の解析が進んできている。抗melanoma differentiation-associated gene 5(抗MDA-5)抗体が検出される皮膚筋炎は、皮膚症状が典型的で明確な筋症状を欠くclinically amyopathic dermatomyositis(CADM)を呈し、急速進行性間質性肺炎を高率に伴うことが知られている。皮膚症状では、紫斑や壊死を伴った穿掘性潰瘍を呈することがある。一方、抗transcription intermediary factor 1(TIF-1)抗体が検出される皮膚筋炎では高率に内臓悪性腫瘍を合併することが知られている。皮膚症状では、

図3 皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



広範囲で著しい炎症を伴うことが特徴であり、しばしば scratch dermatitis や水疱、びらん・浅い潰瘍を形成する。病理組織学的には表皮真皮境界部に著明な炎症細胞浸潤を伴うことが特徴である。このように、皮膚筋炎の潰瘍を診療する際には、潰瘍の形状や分布、その他の皮疹から病勢、急速進行性間質性肺炎や内臓悪性腫瘍など重篤な合併症を十分に精査・評価することが大切である。また、皮膚潰瘍の原因によっては、必ずしも皮膚筋炎の病勢と一致するわけではないことを念頭に置き、潰瘍治療と全身療法を分けて考えた方がよい。本ガイドラインでは皮膚筋炎に伴う潰瘍についての指針を作成し、治療アルゴリズムを図3に示した。

CQ16. 皮膚筋炎に合併した皮膚潰瘍の評価にどのような検査が有用か？

推奨文：皮膚筋炎患者に認められる皮膚潰瘍は、原病による潰瘍から感染症等の二次的な要因まで様々な病態により生じうるため、病態を把握するために、皮膚生検や細菌・真菌・抗酸菌などの微生物学的検査などを行うことを推奨する。

推奨度：1D

解説：

・皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍の病態を把握するための皮膚生検や微生物学的検査の有用性についてはエ

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、臨床現場にて一般的に行われており、推奨度1Dとした。

・皮膚筋炎に合併する皮膚潰瘍の頻度は、複数の症例集積報告において3～19%と報告されている^{78)～80)}。皮膚筋炎に合併してくる皮膚潰瘍には、原病による潰瘍から、二次的な要因による潰瘍まで様々な成因が存在する。主要な要因として、vasculopathy, vasculitis, 表皮真皮境界部の過剰な炎症性細胞の浸潤によるもの、感染症、痒みに伴う搔破行動によるびらん、などが挙げられる。したがって、皮膚生検や細菌・真菌・抗酸菌等に関する微生物学的検査を行い、潰瘍の原因精査を行うことを推奨する。

・なお、Yamasaki らによる症例集積解析では、皮膚筋炎の生命予後の独立危険因子として皮膚潰瘍があげられている⁸¹⁾。

【文献】

- 78) Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al: Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs, *Ann New York Acad Sci*, 2005; 1051: 64-71.
- 79) Feldman D, Hochberg MC, Zizic TM, Stevens MB: Cutaneous vasculitis in adult polymyositis/dermatomyositis, *J Rheumatol*, 1983; 10: 85-89.
- 80) Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Suzuki M: Pneumomediastinum in dermatomyositis: association with cutaneous vasculopathy, *Ann Rheum Dis*, 2000; 59: 372-376.

- 81) Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al: Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan, *J Rheumatol*, 2011; 38: 1636-1643.

CQ17. 皮膚筋炎患者にみられた皮膚潰瘍に紫斑や壊死を伴っている場合に肺病変の評価が必要か？

推奨文：皮膚筋炎患者の皮膚潰瘍に紫斑や壊死等の血管障害を示唆する所見を認めた場合には、間質性肺疾患の合併の有無について画像検査や血液ガス分析、呼吸機能検査、血液検査などの検査を行うことを推奨する。

推奨度：1C

解説：

・皮膚潰瘍と間質性肺病変の合併に関しては、症例集積研究が5編と多数の症例報告が存在し、エビデンスレベルVであり、推奨度1Cである。紫斑や壊死といった血管障害を示唆する皮膚潰瘍を伴う皮膚筋炎では、間質性肺疾患の合併頻度が高いと推測される。特にCADMの患者に皮膚潰瘍を伴った場合には、急速進行性間質性肺疾患に十分注意し、画像検査や血液ガス分析、血液検査などを定期的に行い早期診断に努めることを推奨する。

・肺病変を有するCADMの患者において、急速に肺病変が進行した群と緩徐に肺病変が進行した群を比較すると、急速進行性の群は皮膚潰瘍が6/9 (67%)に認められ、緩徐進行性の群の合併頻度3/9 (17%)より高率であった⁸²⁾。

・Hamaguchiらは77例の皮膚筋炎を解析し、CADMで高率に検出される抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎では、皮膚潰瘍は30/43 (70%)に認められ、その他の自己抗体陽性の皮膚筋炎では4/34 (12%)と報告している⁸³⁾。同様に、Caoらは抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎では12/15 (80%)、抗MDA-5抗体陰性皮膚筋炎では4/49 (8.2%)と報告しており⁸⁴⁾、Kogaらは抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎では10/17 (59%)、抗MDA-5抗体陰性皮膚筋炎では7/62 (12%)と報告している⁸⁵⁾。したがって、筋炎特異抗体である抗ARS抗体および可能であれば抗MDA5抗体、抗TIF1 γ 抗体、抗Mi-2抗体を検査するとよい。

・Ishigakiらは39例の皮膚筋炎患者において、急性/亜急性の間質性肺炎を伴った皮膚筋炎患者に皮膚潰瘍が合併しやすく、潰瘍を伴わない患者と比較して有意

に予後不良と報告している⁸⁶⁾。

【文献】

- 82) Ideura G, Hanaoka M, Koizumi T, et al: Interstitial lung disease associated with amyopathic dermatomyositis: review of 18 cases, *Respiratory medicine*, 2007; 101: 1406-1411.(エビデンスレベルV)
- 83) Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al: Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multi-center cross-sectional study, *Archives of dermatology*, 2011; 147: 391-398.(エビデンスレベルV)
- 84) Cao H, Pan M, Kang Y, et al: Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody, *Arthritis care & research*, 2012; 64: 1602-1610.(エビデンスレベルV)
- 85) Koga T, Fujikawa K, Horai Y, et al: The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM, *Rheumatology*, 2012; 51: 1278-1284.(エビデンスレベルV)
- 86) Ishigaki K, Maruyama J, Hagino N, et al: Skin ulcer is a predictive and prognostic factor of acute or subacute interstitial lung disease in dermatomyositis, *Rheumatology international*, 2013; 33: 2381-2389.(エビデンスレベルV)

CQ18. 皮膚筋炎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査を行うことを推奨する。

推奨度：1C

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^{87)~92)}あり、エビデンスレベルVであり、推奨度1C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⁹³⁾。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⁹⁴⁾。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⁹⁵⁾。

・皮膚石灰沈着の分類⁸⁷⁾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⁸⁸⁾。

・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との間には、指尖潰瘍などととも正の相関が認められており⁸⁹⁾⁹⁰⁾、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⁹¹⁾、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⁹²⁾。

・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⁸⁷⁾。

【文献】

- 87) 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)
- 88) 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)
- 89) Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al: Radiological hand involvement in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1088-1092.
- 90) Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, et al: Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2008; 35: 2201-2205.
- 91) 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.
- 92) 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)

- 93) 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.
- 94) Alpoz E, Cankaya H, Guneri P: Facial subcutaneous calcinosis and mandibular resorption in systemic sclerosis: a case report, *Dentomaxillofac Radiol*, 2007; 36: 172-174.
- 95) 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.

CQ19. 皮膚筋炎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(2B), 水酸化アルミニウムゲル(2C), 塩酸ジルチアゼム(2C), プロベネシド(2C), ビスフォスフォネート製剤(2C)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つとして提案する。外科的治療(2D)も選択肢の1つとして提案する。

推奨度: [2B] ワルファリン, [2C] 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, [2D] 外科的治療

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⁹⁶⁾がありエビデンスレベルIIであるが、症例数が少ないことから、推奨度2Bとした。水酸化アルミニウムゲル⁹⁷⁾⁹⁸⁾、塩酸ジルチアゼム^{99)~101)}、プロベネシド¹⁰²⁾¹⁰³⁾、ビスフォスフォネート製剤^{104)~107)}に関しては症例報告があり、すべてエビデンスレベルVであり、推奨度2C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であり、推奨度2D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¹⁰⁸⁾。Bergerらは、18カ月間

の1 mg/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⁹⁶⁾。また、Cukiermanらは、3例の強皮症患者の石灰化病変に1 mg/日の低用量ワルファリンを1年間投与して、2 cmまでの石灰化病変に関しては良好な改善を認めた¹⁰⁹⁾。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1 mg/日を1年間投与したが、効果はみられなかった¹¹⁰⁾。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 (CQ10 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⁹⁷⁾。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⁹⁸⁾。

・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^{99)~101)}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¹⁰²⁾¹⁰³⁾。

・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^{104)~107)}。

・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】

- 96) 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)
- 97) 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)
- 98) 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)
- 99) 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)
- 100) 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)

- 101) 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)
- 102) Skuterud E, Sydnes OA, Haavik TK: Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid, *Scand J Rheumatol*, 1981; 10: 92-94.(エビデンスレベル V)
- 103) 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)
- 104) 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)
- 105) 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)
- 106) 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)
- 107) 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)
- 108) Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K, *N Engl J Med*, 1980; 302: 1460-1466.
- 109) 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.
- 110) 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)

CQ20. 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 (1C) 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 (2C)、メトトレキサート (2C)、アザチオプリン (2C) 等の免疫抑制薬の全身投与を治療の選択肢の1つとして提案する。

推奨度：[1C] ステロイド全身投与, [2C] シクロスポリン, メトトレキサート, アザチオプリン

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¹¹¹⁾と症例報告があり¹¹²⁾、エビデンスレベルVであり、臨床的にすでに確立した治療法であるので、推奨度1C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¹¹¹⁾がありエビデンスレベルVであり、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2Cである。

・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¹¹¹⁾。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¹¹³⁾¹¹⁴⁾。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¹¹⁵⁾。

・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¹¹¹⁾¹¹²⁾。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¹¹²⁾。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)、メトトレキサート (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¹¹¹⁾。

・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¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾。

・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】

- 111) 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)
- 112) 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)
- 113) 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)
- 114) 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)
- 115) 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)
- 116) Chao YY, Yang LJ: Dermatomyositis presenting as panniculitis, *Int J Dermatol*, 2000; 39: 141-144.(エビデンスレベルV)
- 117) 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)

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で、1994年に発表されたChapel Hill分類 (通称“CHCC 1994”) が2012年に改訂された (通称“CHCC 2012”)¹¹⁸⁾ (表3)。CHCC 2012は、血管炎を旧来の血管の大きさから大血管、中血管、小血管の3カテゴリーに分ける一方で、多彩な血管を侵す血管炎、単一臓器の血管炎、全身疾患に関連した血管炎、病因が判明している血管炎、の4カテゴリーを新たに追加し、計7カテゴリーで構成されている。

小血管レベルは、ANCA関連血管炎の顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症、および免疫複合体の関与するIgA血管炎、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎、抗糸球体基底膜病の計7疾患である。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性動脈炎と高安動脈炎である。皮膚潰瘍の原因として関連深いのは、小血管レベル血管炎ではANCA関連血管炎3疾患、IgA血管炎、クリオグロブ

表3 Chapel Hill 分類 (2012) に含まれる皮膚潰瘍などの皮膚病変を生じることの多い血管炎

| |
|---|
| 小血管レベル |
| ・顕微鏡的多発血管炎 |
| ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧名: Churg-Strauss 症候群) |
| ・多発血管炎性肉芽腫症 (旧名: Wegener 肉芽腫症) |
| ・IgA 血管炎 (旧名: Henoch-Schönlein 紫斑病) |
| ・クリオグロブリン血症性血管炎 |
| ・低補体血症性尋麻疹様血管炎 |
| 中血管レベル |
| ・結節性多発動脈炎 |
| 大血管レベル |
| ・巨細胞性動脈炎 |
| 多彩な血管を侵す血管炎 |
| ・Behcet 病 |
| 単一臓器の血管炎 |
| ・皮膚白血球破碎性血管炎 |
| ・皮膚動脈炎 (旧名: 皮膚型結節性多発動脈炎) |
| 全身疾患に関連した血管炎 |
| ・ループス血管炎 |
| ・リウマチ性血管炎 |
| ・サルコイド血管炎 |
| 病因が判明している血管炎 |
| ・C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎 |
| ・B 型肝炎ウイルス関連血管炎 |
| ・薬剤関連免疫複合体性血管炎 |
| ・薬剤関連 ANCA 関連血管炎 |
| ・癌関連血管炎 |

リン血症性血管炎である。さらに、中血管レベル血管炎の結節性多発動脈炎、単一臓器の血管炎の皮膚白血球破碎性血管炎、皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎に相当）があげられる。

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、可能であれば数箇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検出されやすい。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4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¹¹⁹⁾を参照されたい。

【文献】

- 118) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.
- 119) 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.

CQ21. 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する (1C)。また、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の併用を推奨する (1D)。

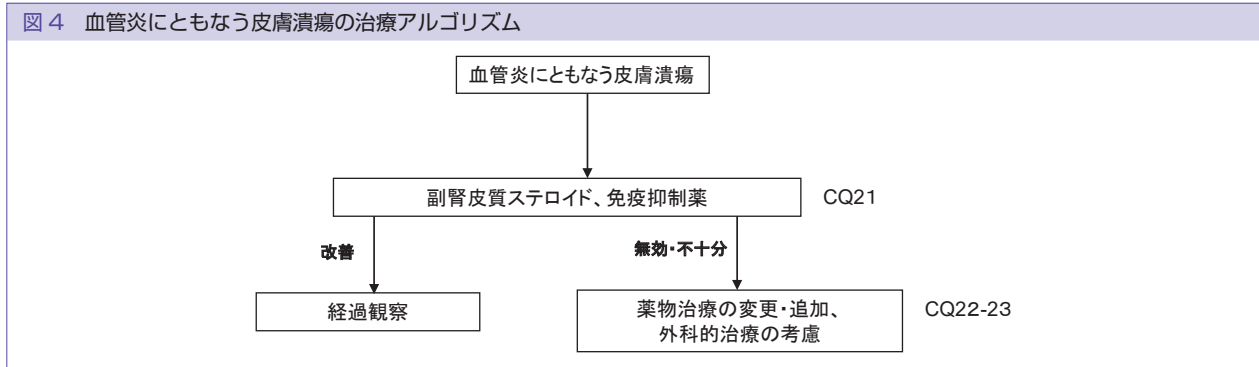
推奨度: [1C] ステロイド全身投与, [1D] アザチオプリン, シクロホスファミド, シクロスポリン

解説:

・血管炎による皮膚潰瘍の治療におけるステロイドの全身投与に関しては、症例集積研究が3編^{120)~122)}あり、エビデンスレベル V であり、推奨度 1C である。血管炎による皮膚潰瘍に対する免疫抑制薬の全身投与に関しては、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、血管炎自体の治療には一般的に用いられており、推奨度 1D 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、即効性ももち有効である^{120)~122)}。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。

図4 血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



・潰瘍形成のない皮膚動脈炎（旧名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¹²³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、プレドニゾン60～80 mg/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。

・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¹²⁴。血管炎の多くが慢性で長期的な経過をとるので、ステロイドの長期投与によるさまざまな問題点が生じてくる。すなわち、糖尿病、動脈硬化、血栓形成傾向などである。そのため、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投与を考慮する必要がある¹²⁴。これらの薬剤はエビデンスレベルVIであり、推奨度2Dである。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¹²⁵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。

・生物学的製剤であるリツキシマブ（抗CD20抗体）は、全身性血管炎、特にANCA関連血管炎で、その有効性が示されており^{126,127}、皮膚症状にも有効である¹²⁸。今後皮膚潰瘍に関する症例集積が待たれる。

【文献】

- 120) 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)
- 121) 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)

- 122) Gottrup F, Karlsmark T: Leg ulcers: uncommon presentations, *Clinics in Dermatol*, 2005; 23: 601-611.(エビデンスレベル V)
- 123) 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 VI)
- 124) 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)
- 125) 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.(エビデンスレベル VI)
- 126) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med*, 2010; 363: 221-232.
- 127) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, *N Engl J Med*, 2010; 363: 211-220.
- 128) Kawakami T, Okano T, Soma Y: Rituximab therapy for digital gangrene with microscopic polyangiitis refractory to corticosteroids and cyclophosphamide, *J Dermatol*, 2014; 41: 191-192.(エビデンスレベル V)

CQ22. 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場合、免疫グロブリン大量静注療法を選択肢の1つとして提案する。

推奨度：2C

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¹²⁹、livedoid血管炎についての症例集積研究が3編¹³⁰⁻¹³²あり、エビデンスレベル

Vであり、推奨度 2C 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^{129)~133)}。

・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。しかし、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧名 Churg-Strauss 症候群）の神経症状合併例に関しては、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】

- 129) 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)
- 130) 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)
- 131) 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)
- 132) 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)
- 133) Gottrup F, Karlsmark T: Leg ulcers: uncommon presentations, *Clinics in Dermatology*, 2005; 23: 601-611. (エビデンスレベル VI)

CQ23. 血管炎による皮膚潰瘍の治療において外科的治療は有用か？

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安易に行わないことを提案する。

推奨度：2C（行わないことを提案）

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、症例集積研究 3 編があり^{134)~136)}、エビデンスレベル V であるが、これらの研究では有用性は示されておらず、推奨度 2C である。

・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¹³⁴⁾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¹³⁵⁾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¹³⁶⁾。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】

- 134) 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)
- 135) 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)
- 136) 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 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壊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、IgA 血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など；表3）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。

リウマトイド血管炎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、紅色結節、紅色局面、斑状の紅斑あるいは紫斑、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。

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^{137)～140)}。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^{141)～146)}、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。

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。

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5に示した。

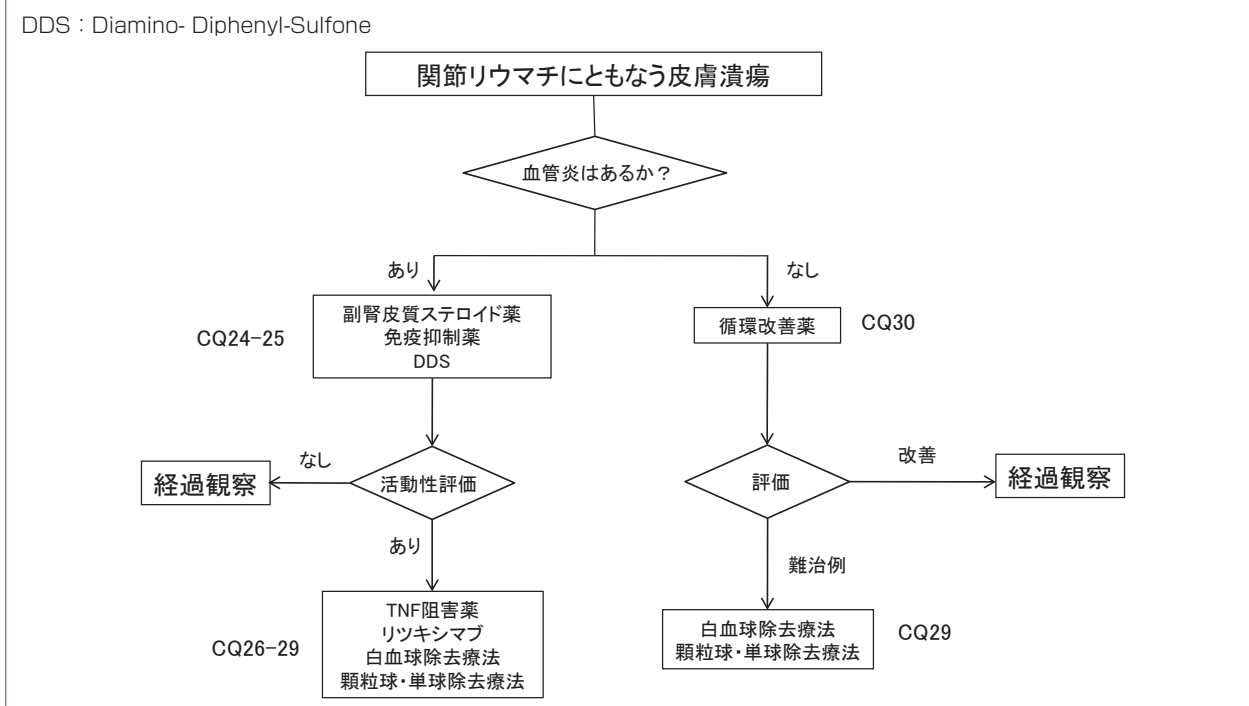
【文 献】

- 137) Wattiaux MJ, Kahn MF, Thevenet JP, Sauvezie B, Imbert JC: [Vascular involvement in rheumatoid polyarthritis. Retrospective study of 37 cases of rheumatoid polyarthritis with vascular involvement and review of the literature], *Ann Med Interne (Paris)*, 1987; 138: 566-587.
- 138) Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, et al: Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 242-246.
- 139) Kaye O, Beckers CC, Paquet P, Arrese JE, Pierard GE, Malaise MG: The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, *J Rheumatol*, 1996; 23: 253-257.
- 140) Bartels C, Bell C, Rosenthal A, Shinki K, Bridges A: Decline in rheumatoid vasculitis prevalence among US veterans: a retrospective cross-sectional study, *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 2553-2557.
- 141) Scott DG, Bacon PA, Tribe CR: Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases, *Medicine*, 1981; 60: 288-297.
- 142) 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.
- 143) Watts RA, Carruthers DM, Symmons DP, Scott DG: The incidence of rheumatoid vasculitis in the Norwich health authority, *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 832-833.
- 144) Luqmani RA, Watts RA, Scott DG, Bacon PA: Treatment of vasculitis in rheumatoid arthritis, *Ann Med Intern*, 1994; 145: 566-576.
- 145) Agarwal A, Misra R, Dabodghao S, Pandey R: Rheumatoid vasculitis in India: a report of ten patients, *J Assoc Physicians India*, 1995; 43: 500-504.
- 146) Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandembroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM: The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 266-271.

CQ24. 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

図5 関節リウマチにともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



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（1C）。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を推奨する（1C）。アザチオプリン等の併用を選択肢の1つとして提案する（2B）。

推奨度： [1C] ステロイド全身投与，シクロホスファミドパルス療法， [2B] アザチオプリン

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¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾あり，エビデンスレベルVであり，推奨度1Cである。追加療法としての免疫抑制薬は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^{147)～149)}あり，エビデンスレベルVであり，推奨度1Cである。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¹⁵⁰⁾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2Bとした。

・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¹⁵¹⁾¹⁵²⁾。

・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¹⁴⁹⁾¹⁵¹⁾¹⁵²⁾。しかしながら，Chenら¹⁵¹⁾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i) 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ii) 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¹⁴⁸⁾¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾。Geirssonら¹⁵⁵⁾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たした症例も報告されており¹⁴⁷⁾、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^{147)~149)156)157)}。一般的に高用量のステロイド内服(プレドニゾン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^{147)~149)156)}。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¹⁵⁷⁾は、メチルプレドニゾ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¹⁵⁰⁾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】

- 147) Scott DG, 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)
- 148) 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.
- 149) 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)
- 150) 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)
- 151) 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.
- 152) Gravalles EM, Corson JM, Coblyn JS, Pinkus GS, Weinblatt ME: Rheumatoid aortitis: a rarely recognized but clinically significant entity, *Medicine*, 1989; 68: 95-106.
- 153) 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)
- 154) 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)
- 155) 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)
- 156) 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)
- 157) 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)

CQ25. リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して 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の投与を推奨する。

推奨度：1C

解説：

・リウマトイド血管炎にともな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^{158)~161)}あり、エビデンスレベルVであり、推奨度1Cである。

・病理組織学的に真皮内に白血球破砕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¹⁵⁸⁾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^{159)~161)}。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 の投与を考慮してよい。

【文献】

- 158) 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)
- 159) Guillevin L: Treatment of polyarteritis nodosa with dapsone, *Scand J Rheumatol*, 1986; 15: 95-96.(エビデンスレベル V)
- 160) Vignes S, Stoyanova M, Vasseur E, Haicault de la Regon-tais 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)
- 161) 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)

CQ26. 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：リウマトイド血管炎に対する治療として、TNF 阻害薬を推奨する。

推奨度：1C

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^{162)~170)}あり、エビデンスレベル V であり、推奨度 1C 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¹⁷¹⁾¹⁷²⁾。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¹⁶²⁾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¹⁶⁵⁾¹⁶⁶⁾¹⁶⁸⁾¹⁷⁰⁾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であり、従来の治療に抵抗性の症例にも効果が期待できると考えられるが、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にも注意すべきである (CQ24 参照)。

【文献】

- 162) 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)
- 163) Richter C, Wanke L, Steinmetz J, Reinhold-Keller E, Gross WL: Mononeuritis secondary to rheumatoid arthritis responds to etanercept, *Rheumatology*, 2000; 39: 1436-1437.(エビデンスレベル V)
- 164) 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)
- 165) 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)
- 166) 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)
- 167) 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)
- 168) 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)
- 169) 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)

スレベル V)

- 170) 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)
- 171) 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.
- 172) 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.

CQ27. TNF 阻害薬治療中にリウマトイド血管炎が発症・悪化した場合、TNF 阻害薬を中止すべきか？

推奨文： TNF 阻害薬使用中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 阻害薬を中止し他剤への変更を検討することを選択肢の1つとして提案する。

推奨度： 2C

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¹⁷³⁾ありエビデンスレベル IVa であり、推奨度 2C である。リウマトイド血管炎の発症・悪化には、原病に対する治療が不十分である可能性があるが、そのほかに TNF 阻害薬そのものの関与している症例があり、血管炎の発症・悪化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、本罪の使用が発症・悪化に関与している可能性が強く疑われる場合は同薬の使用を中止し他剤への変更を検討すべきである。

・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きている。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¹⁷⁴⁾によって、TNF 阻害薬を使用した後に発症したリ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^{175)~180)}、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¹⁸¹⁾、視神経症を発症した症例¹⁸²⁾、糸球体腎炎を発症した症例¹⁸³⁾、ANCA 関連血管炎を発症した症例¹⁸⁴⁾¹⁸⁵⁾などが報告されている。Ramos-Casals ら¹⁸⁶⁾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¹⁷³⁾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、③ TNF 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。

【文献】

- 173) 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: R666-676. (エビデンスレベル IVa)
- 174) 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)
- 175) 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)
- 176) 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)
- 177) 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)
- 178) 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)
- 179) 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)
- 180) 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)
- 181) Richette P, Dieudé P, Damiano J, Lioté F, Orcel 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)
- 182) 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)
- 183) 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)
- 184) 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)
- 185) 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)
- 186) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al: Autoimmune 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)

CQ28. 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，シクロホスファミドパルス療法，TNF 阻害薬など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 つとして提案する。

推奨度：2C

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 5 編^{187)~191)}あり，エビデンスレベル V であり，推奨度 2C である。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 1 つとして提案する。

・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¹⁹²⁾¹⁹³⁾。

・リウマトイド血管炎に対するリツキシマブの有用

性に関しては，症例報告があるのみである。Hellmann ら¹⁸⁷⁾は，ステロイドおよびメト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。一方，Assmann ら¹⁸⁸⁾は，治療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 4 例 (ステロイドとメトトレキサートあるいはレフルノミドを長期併用，3 例は TNF 阻害薬も併用，リツキシマブを導入する直前はプレドニゾン 0.5~1 mg/kg/日を少なくとも 4 週間投与) に対して，リツキシマブ (1,000 mg/2 週×2) を投与し，3 例では 4~6 週間で潰瘍が治癒し，ステロイドの減量が可能であったが，1 例では改善はなく，炎症所見の悪化が見られたと報告している。以上の 6 症例では目立った副作用は報告されていない。Maher ら¹⁸⁹⁾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¹⁹⁰⁾¹⁹¹⁾。

・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】

- 187) 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)
- 188) Assmann G, Pfreundschuh M, Voswinkel J: Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers, *Clin Exp Rheumatol*, 2010; 28: 81–83.(エビデンスレベル V)
- 189) 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)
- 190) 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)
- 191) 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)

- 192) 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.
- 193) 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.

CQ29. 関節リウマチにともな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: LCAP や GCAP を, 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 (2C), および難治性壊疽性膿皮症 (2D) に対する治療の選択肢の1つとして提案する.

推奨度: [2C] 血管炎性あるいは非血管炎性の皮膚潰瘍, [2D] 壊疽性膿皮症

解説:

・関節リウマチにともな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^{194)~197)}あり, エビデンスレベル V であり, 推奨度 2C である. LCAP や GCAP の関節リウマチに併発した壊疽性膿皮症に対する有用性を検討した報告はなく, 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, 推奨度 2D である.

・抗リウマチ疾患修飾薬 (disease modifying anti-rheumatic 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^{198)~200)}.

・Mori ら¹⁹⁴⁾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, Kaneko ら¹⁹⁵⁾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¹⁹⁴⁾²⁰¹⁾. 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1つに加えてもよいと考えられる.

・Hidaka ら²⁰²⁾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^{203)~206)}.

・Hidaka ら¹⁹⁶⁾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²⁰⁵⁾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²⁰⁷⁾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1つとしても良いと考えられる.

【文献】

- 194) Mori S, Nagashima M, Yoshida K, et al: Granulocyte adsorptive 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)
- 195) 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)
- 196) Hidaka T, Suzuki K: Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis, *The Apher*, 1997; 1: 212-214. (エビデンスレベル V)
- 197) Itoh Y, Takeshita Y, Ozawa Y, Tohma S, Umemura S: A case report of leukocytapheresis for refractory leg ulcers complicated with rheumatoid arthritis, *The Apher Dial*, 2006; 10: 419-424. (エビデンスレベル V)
- 198) Ohara M, Saniabadi AR, Kokuma S, et al: Granulocytapheresis in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Artif Organs*, 1997; 21: 989-994.
- 199) 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.
- 200) 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.
- 201) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 320-321.
- 202) 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: 431-437.
- 203) 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.
- 204) Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, et al: Evaluation of filtration leucocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 165-171.
- 205) Ueki Y, Nakamura H, Kanamoto Y, et al: Comparison of lymphocyte depletion and clinical effectiveness on filtration leukocytapheresis in patients with rheumatoid arthritis, *The Apher*, 2001; 5: 455-461.
- 206) 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, *The Apher Dial*, 2004; 8: 197-205.
- 207) Fujimoto E, Fujimoto N, Kuroda K, Tajima S: Leukocytapheresis treatment for pyoderma gangrenosum, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 1090-1092.

CQ30. 関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の治療に末梢循環改善薬・抗血小板薬は有用か？

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・抗血小板薬を選択肢の1つとして提案する。

推奨度：2D

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・抗血小板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、推奨度 2D である。

・Chen ら²⁰⁸⁾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²⁰⁹⁾、Fitzgerald ら²¹⁰⁾は、関節リウマチ患者の健常にみえる皮膚でも、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・抗血小板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・抗血小板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】

- 208) 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.
- 209) 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.
- 210) 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.

6 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静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・四肢の動静脈血栓症、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、網膜中心動静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²¹¹⁾。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²¹²⁾。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²¹³⁾。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、皮膚動脈炎、皮膚白血球破砕性血管炎、リウマトイド血管炎、クリオグロブリン血症性血管炎、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層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²¹⁴⁾を一部引用した。

【文 献】

- 211) 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.
- 212) 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.
- 213) Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR: Antiphospholipid syndrome and the skin, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 970-982.
- 214) 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.

CQ31. 抗凝固療法は抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防に有用か?

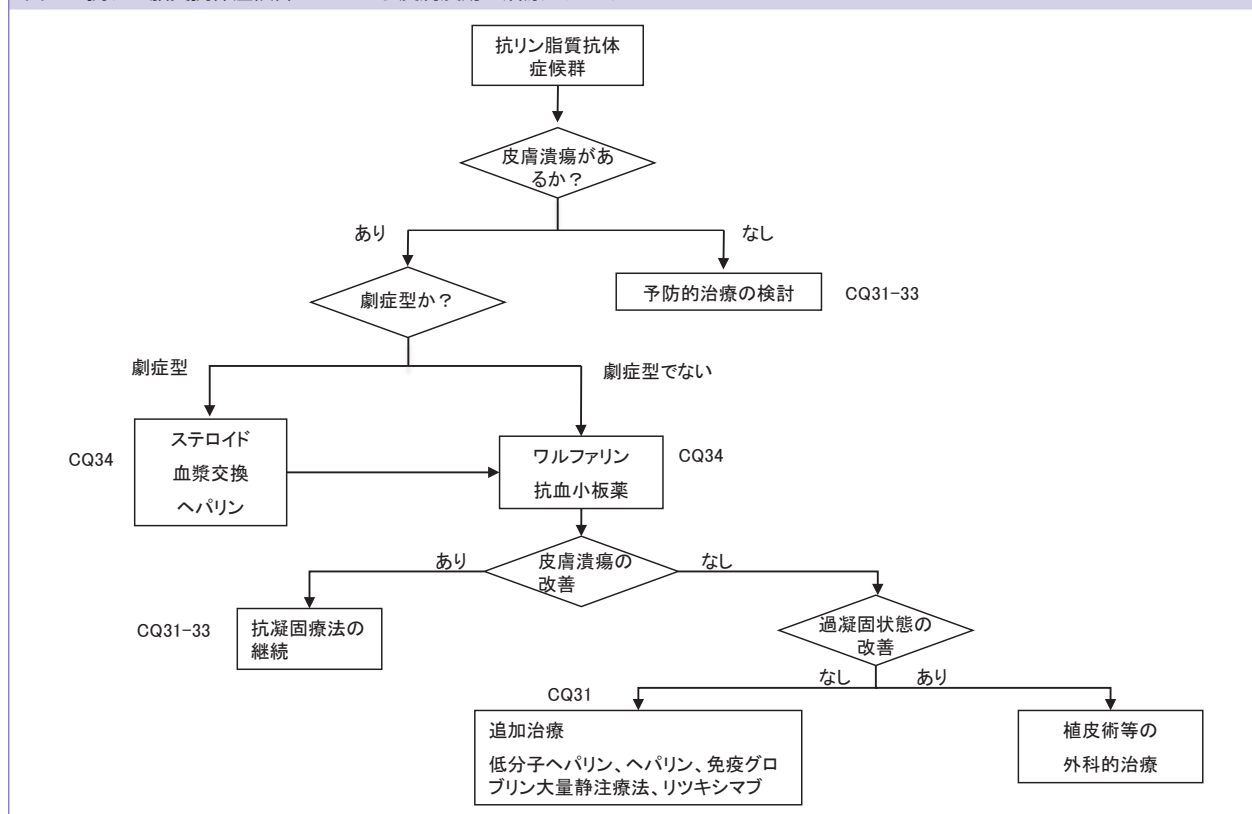
推奨文: 静脈血栓症による皮膚潰瘍を生じたことのある例では、その予防にワルファリンによる治療を行うことを推奨する (1D)。一方、これまでに皮膚潰瘍を生じたことのない例では、選択肢の1つとして提案する (2D)。

推奨度: [1D] 皮膚潰瘍を生じたことのある例の再発予防, [2D] 皮膚潰瘍を生じたことのない例の予防
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²¹⁵⁾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VI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広く用いられており、推奨度を1Dとした。一方、これまでに皮膚潰瘍の既往のない例に対しての予防投与に関しては推奨度2Dである。

・静脈血栓症の二次予防として、これまで症例集積

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



研究²¹⁶⁾²¹⁷⁾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²¹⁸⁾。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²¹⁹⁾。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²¹⁵⁾。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、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²¹⁵⁾²²⁰⁾²²¹⁾。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。

・近年、血栓塞栓症の治療および再発抑制に対して、新規抗凝固薬 (novel Oral Anticoagulants : NOAC) が用いられるようになってきており、今後、本症における皮膚潰瘍の治療や発症抑制に関する症例蓄積が待たれる。

【文献】

- 215) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW: Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review, *JAMA*, 2006; 295: 1050-1057.
- 216) Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients, *Ann Intern Med*, 1992; 117: 303-308.
- 217) 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.
- 218) 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.
- 219) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS), *J Thromb Haemost*, 2005; 3: 848-853.
- 220) Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke, *JAMA*, 2004; 291: 576-584.
- 221) Erkan D, Lockshin MD: New treatments for antiphospholipid syndrome, *Rheum Dis Clin North Am*, 2006; 32: 129-148.

CQ32. 抗血小板薬の投与は、抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防に有用か？

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つとして提案する。

推奨度：2D

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VIであり、推奨度2Dである。

・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VI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²²²⁾、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²²³⁾。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、リスク因子を検討し、症例によって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²²³⁾。

・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】

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

CQ33. 長期間の抗凝固薬の投与は、抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防に有用か？

推奨文：永続的な投与を選択肢の1つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

・抗凝固薬の投与期間に関しては、皮膚潰瘍に対する効果を検討した報告はなく、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、推奨度2D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²²⁴⁾。

・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²²⁵⁾。

・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】

- 224) 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.
- 225) 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.

CQ34. 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍に対して、どのような治療が有用か？

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、ステロイド全身投与、血漿交換、ヘパリンなどの集学的な治療を行うことを推奨する (1C)。劇症型以外では、ワルファリンを中心とする抗凝固薬や抗血小板薬による治療を行うことを推奨する (1D)。

推奨度：[1C] 劇症型に対するステロイド全身投与、血漿交換、ヘパリンなどの集学的な治療、[1D] 劇症型以外に対する抗凝固薬や抗血小板薬

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²²⁶⁾あり、エビデンスレベル V であり、推奨度 1C 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²²⁶⁾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にともなう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のが一般的であり²²⁷⁾、エビデンスレベル VI であるが、推奨度 1D

とした。

・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²²⁸⁾やリツキシマブ投与²²⁹⁾が試みられている。

・リツキシマブに関しては、非コントロール、オープンラベルのパイロット試験が報告された²³⁰⁾。19例1年間観察期間でリツキシマブの有効性と安全性が検討された。血小板減少、心臓弁膜症、皮膚潰瘍、腎障害、神経障害の改善度を評価し、抗リン脂質抗体症候群すべての症状を改善させるわけではないが、皮膚潰瘍などの一部の症状は改善させる可能性があることが示された。安全性に関して、特別憂慮すべき結果はなかった。

・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】

- 226) 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)
- 227) Thornsberry LA, LoSicco KI, English JC 3rd: The skin and hypercoagulable states, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 450-462.(エビデンスレベル VI)
- 228) 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)
- 229) 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)
- 230) Erkan D, Vega J, Ramón G, et al: A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 464-471.(エビデンスレベル IVa)