

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン (2023)―4 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン(第3版)

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会 (膠原病・血管炎グループ)

浅野善英¹ 浅井 純² 石井貴之³ 岩田洋平⁴ 小寺雅也⁵ 宮部千恵⁶
内山明彦⁷ 小川陽一⁸ 岡村 賢⁹ 岸部麻里¹⁰ 小池雄太¹¹ 壽 順久¹²
藤本徳毅¹³ 宮城拓也¹⁴ 山口由衣¹⁵ 吉崎 歩¹⁶ 大森礼子¹⁶ 中西健史¹⁷
藤原 浩¹⁸ 前川武雄¹⁹ 茂木精一郎⁷ 吉野雄一郎²⁰ 長谷川稔²¹ 藤本 学¹²
立花隆夫²²

第1章	膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン (第3版) について
第2章	膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の診療概要
第3章	膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨
CQ1	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍の予防および治療に有効な薬剤はあるか？
CQ2	膠原病にともなう皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
CQ3	血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
CQ4	リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な治療はあるか？
第4章	用語の定義
第5章	解説
解説1	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対するカルシウム拮抗薬, 抗血小板薬, プロスタグランジン製剤の効果
解説2	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対する外科的治療
解説3	SLE にともなう皮膚潰瘍および口腔内潰瘍に対する検査と治療
解説4	皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍の検査と治療
解説5	血管炎による皮膚潰瘍に対する治療
解説6	関節リウマチにともなう皮膚潰瘍の診断と治療
解説7	抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の診断と治療
第6章	各CQ システマティックレビューの詳細
創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会名簿	
ガイドライン統括委員会, ガイドライン策定委員会に参加する者のCOI 申告基準, 参加/不参加基準と開示されたCOI 一覧	

第1章 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン (第3版) について

1 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン (第3版) 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

- 1) 東北大学
- 2) 京都府立医科大学
- 3) 富山県立中央病院
- 4) 藤田医科大学
- 5) 中京病院
- 6) 東京女子医科大学
- 7) 群馬大学
- 8) 山梨大学
- 9) 山形大学
- 10) 旭川医科大学
- 11) 長崎大学
- 12) 大阪大学
- 13) 滋賀医科大学
- 14) 琉球大学
- 15) 横浜市立大学
- 16) 東京大学
- 17) 明治国際医療大学
- 18) 新潟大学
- 19) 自治医科大学附属さいたま医療センター
- 20) 熊本赤十字病院
- 21) 福井大学
- 22) 星ヶ丘医療センター

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解説を作成した。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・血管炎にともなう皮膚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, ひいては我が国における診療がレベルアップすることを目標としている。

2 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン (第3版) の位置付け

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会は日本皮膚科学会理事会より委嘱されたメンバーにより構成され, 2018年6月3日の第1回会議より数回の委員会およびオンライン会議を行い, 日本皮膚科学会の学術委員会, 理事会の意見を加味して創傷一般の解説および膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドラインを含めた5つの診療ガイドラインを策定した。本稿に示す膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドラインは現時点における本邦での標準治療を示すものであるが, 膠原病・血管の患者においては, 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る。個々の患者に最適化した治療が本ガイドラインに完全に合致することはありえず, 本ガイドラインから逸脱したからと裁判等で引用される性質のものでもない。一方, 実際の治療にあたっては, 診療ガイドラインが裁判で引用されている現状にも留意する必要がある。

3 第3版での主な変更点

・透明性を高めるために, GRADE approach に沿って新たにガイドラインを作成した。

・Clinical question (CQ): 策定委員会が最も重要と考える4つのCQについて, 定量的システマティックレビュー (メタアナリシス) と定性的システマティックレビューを行った。

・ガイドラインの利便性を確保するために, 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の診療概要について総

論と疾患別各論に分けて記載し, 重要な点の詳細については解説を参照する形を取った。

4 資金提供者

ガイドラインの策定に要した費用はすべて日本皮膚科学会が負担した。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。

5 利益相反

2017年3月に日本医学会より公表された診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス (<https://jams.med.or.jp/guideline/index.html>) に従い, ガイドライン策定委員会委員は, 委員就任時およびガイドライン公表時に, 前年に遡って過去3年間分の利益相反 (conflict of interest: COI) の開示を行った。申告に際しては, 1) 委員本人のCOI, 委員の配偶者のCOI, 2) 1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI, 3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織のCOIを, 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分とともに申告した。

6 エビデンスの収集

各CQのシステマティックレビューチームが, Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020の順に従い予備検索を行い, 検索は日本医学図書館協会に依頼した。

・使用したデータベース: PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌

・検索期間: 1980年1月から2020年12月末まで

7 システマティックレビューの方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020の順に従い, 付随する作業用テンプレートを用いた。

7.1 個々の報告に対する評価 (Step 1)

個々のCQを担当するシステマティックレビューチームは, アウトカム毎にまとめられた文献について, 研究デザイン (介入研究, 観察研究) ごとにバイアスリスク (選択バイアス, 実行バイアス, 検出バイアス, 症例減少バイアス, その他のバイアス), 非直接性 (研究対象集団の違い, 介入の違い, 比較の違い, アウトカム測定の違い) を評価し, 対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は, リスク比, リスク差などに統一し, エビデンス総体として記載した。

7.2 エビデンス総体の総括（Step 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体をエビデンス総体の総括に関する評価を行い、エビデンスの確実性を一つに決定した。改めてバイアスリスク、非直接性を評価し、これに加え、非一貫性、不精確性、出版バイアスなどを評価した。エビデンスの確実性（強さ）は表1の通りに分類した。

A（強）	効果の推定値に強く確信がある
B（中）	効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）	効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない

7.3 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じでPICOの各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行いエビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した。

7.4 定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は、定性的システマティックレビューを行った。

7.5 システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的、または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括と共に推奨作成の資料とした。

8 推奨決定の方法

8.1 各CQ担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととも、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し、Summary of Findingsを作成した。

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、アウトカムの重要度、およびエビデンス総体でのエビデンスの確実性をもとに再評価した。総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各CQ担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

8.2 推奨決定会議

推奨決定会議（パネル会議）において、事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システマティックレビューレポート）を基に、各システマティッ

クレビューチームが検討結果を報告した。その後、パネル会議委員は以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行った。

- ・行うことを推奨する（強い推奨）
- ・行うことを提案する（弱い推奨）
- ・行わないことを提案する（弱い推奨）
- ・行わないことを推奨する（強い推奨）

投票はDelphi法によって行い、80%以上の一致を持って推奨度を決定した。3回の投票で80%以上の一致を見なかった場合は推奨なしとした。

各CQの投票直前に各種COIの有無について再度確認し、COIを有するパネル会議委員は投票に加わらないこととした。投票結果については、各CQの解説文中に示した。

9 作成過程におけるCQの変更について

作成過程におけるCQの変更は特になかった。

10 ガイドライン改訂作業の実際

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会は2018年6月3日に第1回ガイドライン全体会議を開催し、改訂作業を開始した。その後、新型コロナウイルスの蔓延にともない、統括委員会、6つの各ガイドライン策定委員会は、全てオンライン会議、メール会議となった。膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン（第3版）策定委員会は、数回のメール会議の後、2022年2月20日、オンラインで推奨決定会議（パネル会議）を行い推奨度を決定した。その結果を受け、各策定委員は膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドラインの草稿を作成、日本皮膚科学会会員の評価を経て、本ガイドラインは策定された。

11 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン（第3版）策定委員会

策定委員名簿を参照。

12 公表前のレビュー

ガイドラインの公開に先立ち、2022年から2023年の日本皮膚科学会ホームページにおいて、日本皮膚科学会会員からの意見を求め、必要に応じて修正を行った。

13 公表後の活用促進

ガイドラインは日本皮膚科学会総会で公表された

膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン（第3版）策定委員会

	氏名	所属	分担
統括委員会委員長	立花隆夫	星ヶ丘医療センター皮膚科医師	統括
統括委員会副委員長	長谷川稔	福井大学皮膚科医師	統括
統括委員会副委員長	藤本 学	大阪大学皮膚科医師	統括
統括委員	中西健史	明治国際医療大学皮膚科医師	統括
	藤原 浩	新潟大学皮膚科医師	統括
	前川武雄	自治医科大学附属さいたま医療センター医師	統括
	茂木精一郎	群馬大学皮膚科医師	統括
	吉野雄一郎	熊本赤十字病院皮膚科医師	統括
策定委員会代表	浅野善英	東北大学皮膚科医師	概要, CQ 解説執筆, パネル会議
策定委員	浅井 純	京都府立医科大学皮膚科医師	概要, CQ 解説執筆, パネル会議
	石井貴之	富山県立中央病院皮膚科医師	概要, CQ 解説執筆, パネル会議
	岩田洋平	藤田医科大学皮膚科医師	概要, CQ 解説執筆, パネル会議
	小寺雅也	中京病院皮膚科医師	概要, CQ 解説執筆, パネル会議
	宮部千恵	東京女子医科大学皮膚科医師	概要, CQ 解説執筆, パネル会議
	大森礼子	東京大学看護師	パネル会議
	システムティック レビューチーム		パネル会議委員
CQ1	内山明彦, 小川陽一, 小池雄太	浅井 純, 石井貴之, 岩田洋平, 小寺雅也, 宮部千恵, 大森礼子	
CQ2	壽 順久, 宮城拓也	浅野善英, 浅井 純, 石井貴之, 岩田洋平, 小寺雅也, 宮部千恵, 大森礼子	
CQ3	岡村 賢, 山口由衣, 吉崎 歩	浅野善英, 浅井 純, 石井貴之, 岩田洋平, 小寺雅也, 宮部千恵, 大森礼子	
CQ4	岸部麻里, 藤本徳毅	浅野善英, 浅井 純, 石井貴之, 岩田洋平, 小寺雅也, 宮部千恵, 大森礼子	

後、日本皮膚科学会雑誌に掲載される。また、日本皮膚科学会のウェブサイトから、誰でも無料でダウンロードできることとし、広く普及を図る。また、公表翌年には英語版のガイドラインも公開する予定である。

14 改訂計画

本ガイドラインは発行後5年を目途に改訂する予定

16 Clinical Question (CQ) のまとめ

CQ1 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍の予防および治療に有効な薬剤はあるか？

予防

推奨度	推奨文
ボセンタン： 強い推奨， PDE5 阻害薬： 弱い推奨	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してボセンタンを予防投与することを推奨する。全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してPDE5 阻害薬（シルデナフィル・タダラフィル）を予防投与することを提案する。

である。ただし、部分改訂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。

15 公表後のモニタリング

ガイドライン公開後、アンケート調査で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討する。

治療

推奨度	推奨文
ボセンタン：弱い推奨, PDE5阻害薬：弱い推奨	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してボセンタン，PDE5阻害薬（シルденаフィル・タダラフィル）による治療を行うことを提案する。

CQ2 膠原病にともなう皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？

推奨度	推奨文
すべて弱い推奨	膠原病にともなう皮膚石灰沈着に対してワルファリン，塩酸ジルチアゼム，コルヒチン，ビスフォスフォネート製剤，外科的切除による治療を行うことを提案する。全身性強皮症にともなう皮膚石灰沈着症に対してリツキシマブによる治療を行うことを提案する。皮膚筋炎にともなう皮膚石灰沈着症に対してリツキシマブによる治療を行わないことを提案する。

CQ3 血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？

推奨度	推奨文
弱い推奨	血管炎にともなう皮膚潰瘍に対し，ベースとなる薬剤として広く実臨床で使用されており，効果も認められているため，ステロイド全身投与を行うことを提案する。

CQ4 リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な治療はあるか？

推奨度	推奨文
すべて弱い推奨	リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対してステロイドに追加して，あるいは単独でアザチオプリン，シクロホスファミド+ステロイドパルス，TNF- α 阻害薬，リツキシマブ，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）による治療を行うことを提案する。

第2章 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の診療概要

1 総論

1.1 皮膚潰瘍の原因

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ともなっている場合や，循環障害に血栓をともな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

ルポ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，全身性強皮症など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・機能障害のいわゆる“感染の5徴候”がみられる際には，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，感染にともなって生じた壊死組織の除去を兼ねてスルファジアジン銀含有クリームやカデキソマー・ヨウ素軟膏などを用いることが多い。ただし，臨床的な感染徴候に乏しい際に創培養で菌が検出されることのみを理由に抗菌薬を使用することは避けるべきである。colonization（定着）とinfection（感染）を見極めたうえで抗菌薬の適応を考慮する。一方で，膠原病潰瘍はしばしば同じ場所に潰瘍を繰り返し，癒痕化した創部は感染の発見が遅れやすい。また，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、滲出液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。前述したように循環障害を基盤に鬱滞した血液が血栓を形成したり、SLEと抗リン脂質抗体症候群を合併している場合など、複数の原因因子が存在する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。活動性の血管炎にともな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、易感染性にともなう潰瘍の増悪を生じる可能性があるため、感染徴候をととも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とめない、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の保険適用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。

1.2 皮膚潰瘍の外用薬による治療

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（創面環境調整）を目指して用いる、あるいは、moist wound healing（湿潤環境下療法）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ととも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。

1.3 皮膚潰瘍のドレッシング材による治療

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ともなった場合のほか、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。

1.4 皮膚潰瘍の外科的治療

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。

1.5 皮膚潰瘍の疼痛管理

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を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を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、ミロガバリン、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。

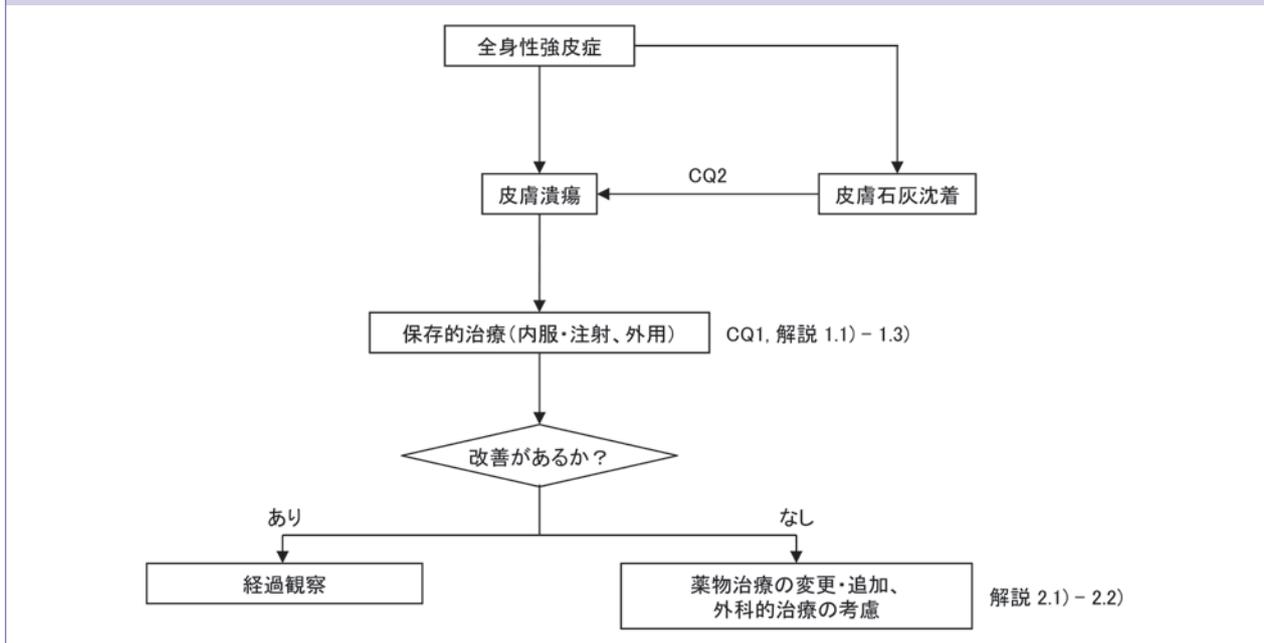
皮膚症状から全身状態を推察し、各種検査を通じて患者のおかれている状態を把握すること、それに応じた治療を行うことは皮膚科医の役割であり、本ガイドラインが臨床の現場で役立つことを願う。

2 各論

2.1 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍

全身性強皮症は、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。全身性強皮症の潰瘍は、指趾の末梢循環不全を基盤に指趾尖部に生じることが多く、皮膚硬化や屈曲拘縮にともなって指関節背面にも生じやすい。また、足踵、内踝、外踝も好発部位である。指趾尖潰瘍は冬期に生じることが多いが、年間を通じて治らない例もある。いきなり壊疽となる場合もある。小さな外傷から難治性の潰瘍になることも少なくなく、これは手術創も例外ではない。術前に十分に血流があると判断されても、手術創が潰瘍化する例は多い。また、皮下石灰沈着が自壊して潰瘍化することや、鶏眼およびその不適切な処置（特に自己処置）によって感染から潰瘍に至ることもしばしば経験される。このほか、全身性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、全身性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

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



の硬化は欠く例)でも潰瘍・壊疽を呈することはあるので、必ずしも診断基準にとらわれることなく対処すべきである。

全身性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ていくことが必要である。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、全身性強皮症の潰瘍・壊疽の治療においてきわめて重要な点であり、壊疽も乾燥・自然脱落(autoamputation)を待つ方がよい場合も多い。

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

寒冷を避け、安静にすることも重要な因子である。症例によっては、外来通院から入院加療にして急速に

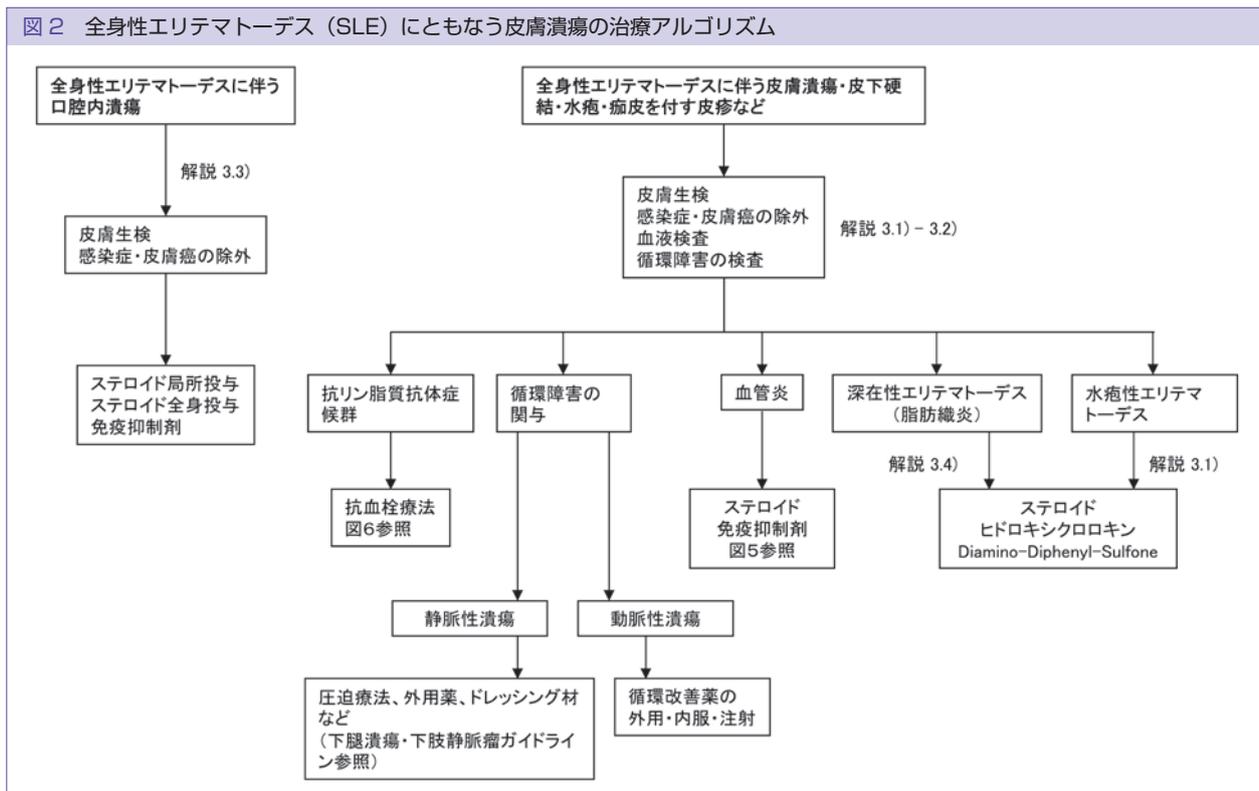
改善する場合もある。また、皮膚潰瘍の疼痛のコントロールも重要である。

以上の考え方に基づいて全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対するアルゴリズム(図1)を作成し、詳細をCQ1, 2と解説1, 2に記載した。

2.2 SLEにともなう皮膚潰瘍

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、本邦における診断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、含まれない皮疹として、凍瘡状エリテマトーデス、深在性エリテマトーデス、結節性皮膚ムチン沈着症、水疱型エリテマトーデス、lupus tumidusなどがある。一般的に、SLEの皮疹自体に対して、ステロイドや免疫抑制薬の全身投与が適応になることは少なく、それぞれの皮疹に対して外用治療が主体となり、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、後に癬痕・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

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



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、それぞれに対する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癒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にともなう皮膚潰瘍ならびに口腔内潰瘍に対するアルゴリズム（図2）を作成し、詳細を解説3に記載した。

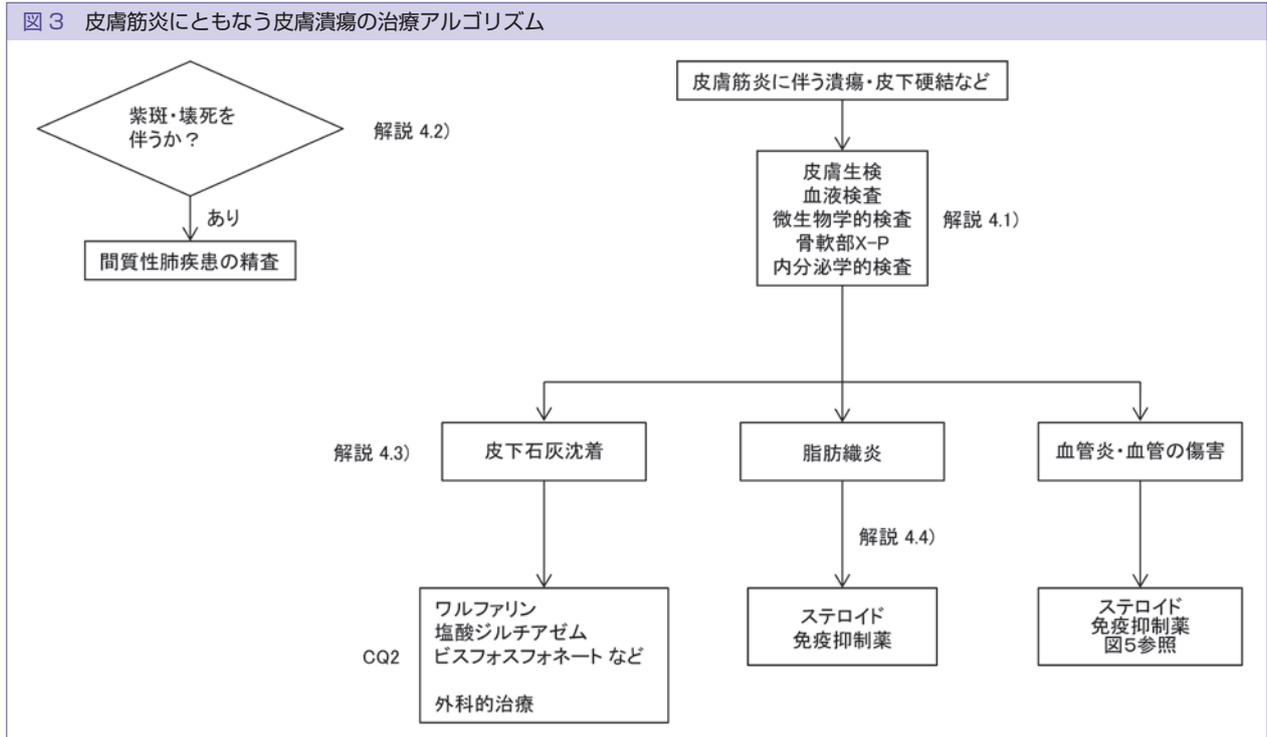
2.3 皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍

皮膚筋炎は多彩な皮疹を呈し、ときに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、ゴットロン丘疹（手指関節背面の丘疹）、ゴットロン徴候（手指関節や四肢関節背面の〔角化性〕紅斑）、メカニックスハンド（機械工の手：拇指の尺側、示指・中指橈側の角化性局面）、ヘリオトロープ疹（上眼瞼の浮腫性紫紅色斑）、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、

水疱などがある。皮膚筋炎における皮膚潰瘍やびらんの原因としては、血管の傷害にともなった紫斑や壊死をともなった穿掘性潰瘍、著しいscratch dermatitisにともな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ており、臨床像との関連が明らかにされている。抗melanoma differentiation-associated gene 5（抗MDA5）抗体が検出される皮膚筋炎は、皮膚症状が典型的で明らかな筋症状を欠く臨床的無筋性皮膚筋炎（clinically amyopathic dermatomyositis：CADM）を呈し、急速進行性間質性肺疾患を高率にともなうことが知られている。皮膚症状では、紫斑や壊死をともなった穿掘性潰瘍を呈することがある。一方、抗transcription intermediary factor-1γ（TIF-1γ）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、広範囲で著しい炎症をともな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ともなうことが特徴である。このように、皮

図3 皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



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疾患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。

以上の考え方に基づいて皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍に対するアルゴリズム(図3)を作成し、詳細をCQ2と解説4に記載した。

2.4 血管炎にともなう皮膚潰瘍

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”¹⁾, 表2)。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、抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: 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、低補体血症性尋麻疹様血管炎、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砕性血管炎、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、可能であれば数カ所の皮膚生検を施行するとよい。しかしながら、皮膚潰瘍部位では、通常好中球を含んだ炎症細胞の稠密な浸潤があるため、潰瘍を含めた皮膚生検では、たとえ壊死性血管炎の組織像が存在していても検出されにくい。さらに、皮膚生検によって皮膚潰瘍を拡大・悪化させる可能性があるため、注意が必要である。

一方、血管炎の皮膚症状は皮膚潰瘍の他に、網状皮斑(リベド)や結節、浸潤や圧痛のある紅斑や紫斑が

認められることが多い。このため、血管炎が疑われる皮膚潰瘍の診断のために皮膚生検を行う際は、むしろ潰瘍以外の皮疹を十分に吟味して施行した方が壊死性血管炎像の組織像が検出されやすい。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、薬剤等にともな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、詳細をCQ3と解説5に記載した。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²⁾を参照されたい。

表2 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
 - ・Behçet 病
- 単一臓器の血管炎
 - ・皮膚白血球破砕性血管炎
 - ・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

文献 1) より引用、一部改変

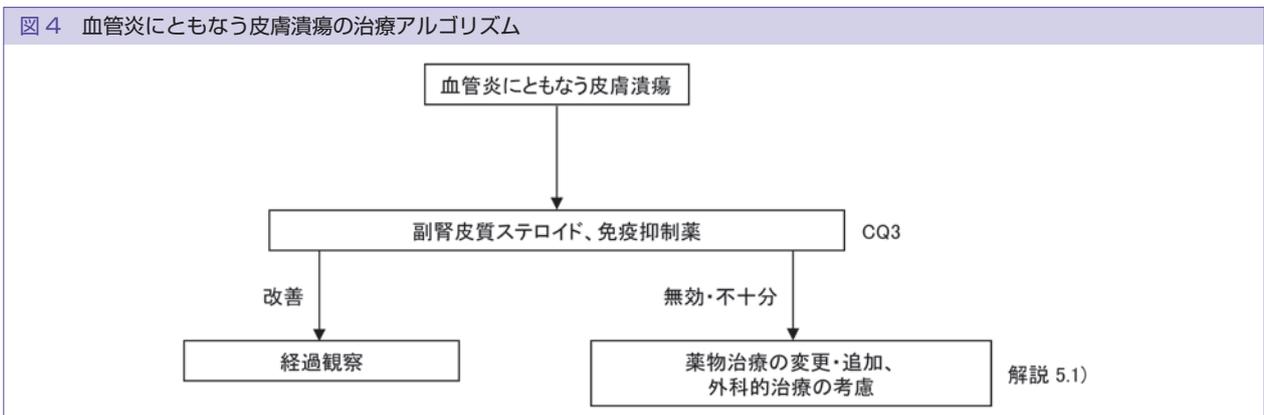
文献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, Arthritis Rheum, 2013; 65: 1-11.
- 2) 古川福実, 池田高治, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 改訂版, 日皮会誌, 2017; 127: 299-415.

2.5 関節リウマチにともなう皮膚潰瘍

関節リウマチにともなう皮膚潰瘍の原因は「血管炎性」と「非血管炎性」に大別される。「非血管炎性」の皮膚潰瘍は「静脈鬱滞による下腿潰瘍」, 「圧迫にともな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。また、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

図4 血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム



重要である。

関節リウマチにともなう血管炎を総称して「リウマトイド血管炎」と称するが、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2）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ともな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、関節リウマチにともな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疾患、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³⁻⁶⁾。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⁷⁻¹²⁾、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。全身症状をともな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」、「圧迫にともなう

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。

以上の考え方に基づいて関節リウマチにともなう皮膚潰瘍に対するアルゴリズム（図5）を作成し、詳細をCQ4と解説6に記載した。

文献

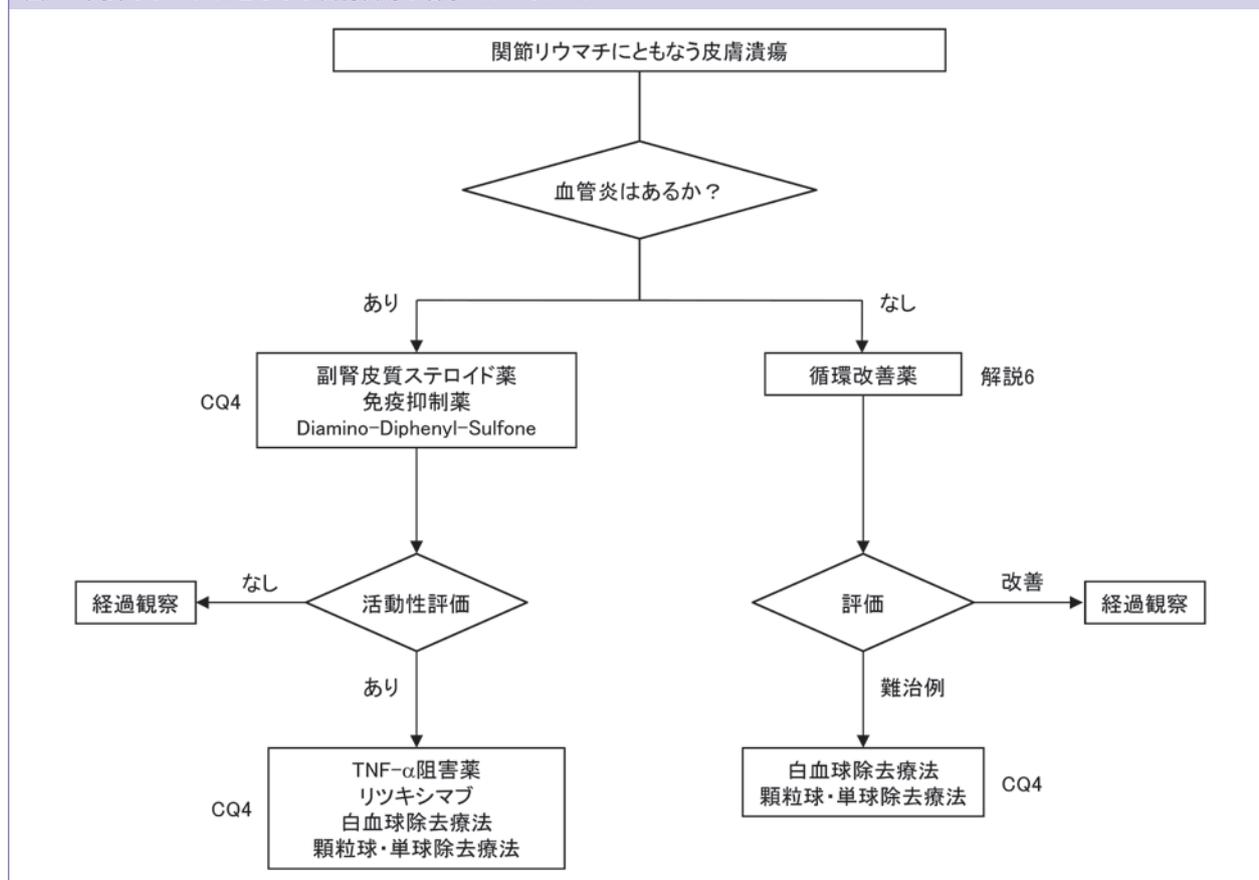
- 3) Wattiaux MJ, Kahn MF, Thevenet JP, et al: Vascular involvement in rheumatoid polyarthritis. Retrospective study of 37 cases of rheumatoid polyarthritis with vascular involvement and review of the literature, *Ann Med Interne (Paris)*, 1987; 138: 566-587.
- 4) Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, et al: Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 242-246.
- 5) Kaye O, Beckers CC, Paquet P, et al: The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, *J Rheumatol*, 1996; 23: 253-257.
- 6) Bartels C, Bell C, Rosenthal A, et al: Decline in rheumatoid vasculitis prevalence among US veterans: a retrospective cross-sectional study, *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 2553-2557.
- 7) Scott DGI, Bacon PA, Tribe CR: Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases, *Medicine*, 1981; 60: 288-297.
- 8) Geirsson AJ, Sturfelt G, Truedsson L: Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications, *Ann Rheum Dis*, 1987; 46: 727-733.
- 9) Watts RA, Carruthers DM, Symmons DP, et al: The incidence of rheumatoid vasculitis in the Norwich health authority, *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 832-833.
- 10) Luqmani RA, Watts RA, Scott DG, et al: Treatment of vasculitis in rheumatoid arthritis, *Ann Med Intern*, 1994; 145: 566-576.
- 11) Agarwal A, Misra R, Dabadghao S, et al: Rheumatoid vasculitis in India: a report of ten patients, *J Assoc Physicians India*, 1995; 43: 500-504.
- 12) Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al: The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 266-271.

2.6 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍

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

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



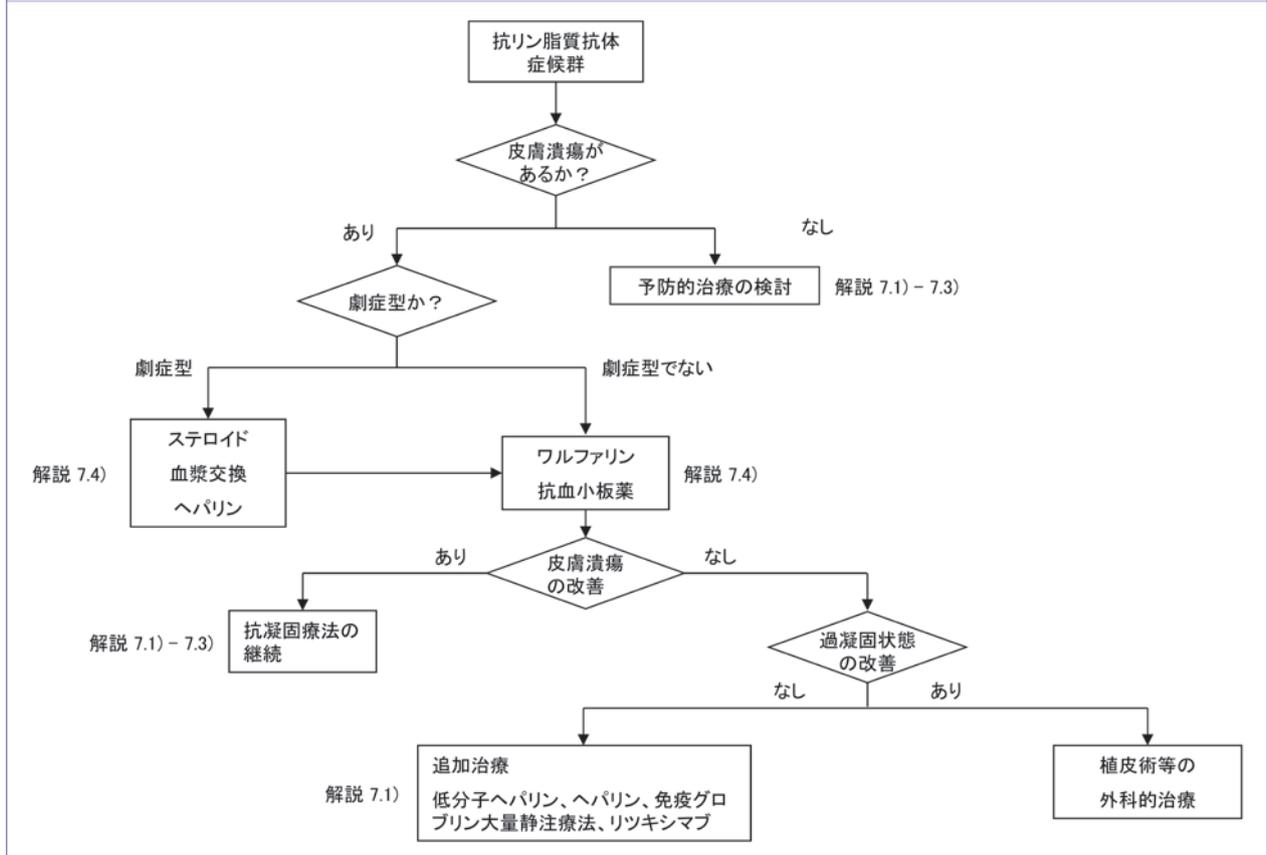
血小板減少，てんかんなどの精神神経症状，皮膚症状，網膜中心動静脈血栓症などの眼症状，肝・腎障害などが挙げられる。その中でも抗リン脂質抗体症候群の初発症状として皮膚病変は極めて重要である。Francesら¹³⁾は200例の抗リン脂質抗体症候群の検討で，初発症状としての皮膚病変が31%，全経過で皮膚病変が49%にみられており，さらに最も多い皮疹は網状皮斑で，全体の25%に認められたと報告している。同様にCerveraら¹⁴⁾は1,000例の抗リン脂質抗体症候群の検討で，初発症状としての皮膚病変が29%，全経過で皮膚病変が40%にみられており，網状皮斑が24%，皮膚梗塞による壊死は5.5%に認められたと報告している。したがって，皮膚病変が初発症状である抗リン脂質抗体症候群の症例は多く，網状皮斑や皮膚潰瘍を認める場合，他臓器の血栓症がなくても抗リン脂質抗体症候群の有無について積極的に検査するべきである。

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

状萎縮症などが現在まで報告されている¹⁵⁾。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。すでに疼痛をともな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，傷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。

以上の考え方に基づいて治療アルゴリズムを図6に

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



作成し、詳細を解説7に記載した。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、皮膚潰瘍形成にともな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²⁾、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性血管炎に関する調査研究の抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リ

ウマトイド血管炎の治療の手引き 2020¹⁶⁾を一部引用した。

文献

- 13) Frances C, Niang S, Laffitte E, et al: Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1785-1793.
- 14) 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.
- 15) Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR: Antiphospholipid syndrome and the skin, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 970-982.
- 16) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性血管炎に関する調査研究 針谷正祥：抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020, 診断と治療社.

第3章 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン クリニカルクエスション（CQ）と推奨

CQ1 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍の予防および治療に有効な薬剤はあるか？

	推奨度	推奨文	投票結果
予防	ボセンタン：強い推奨， PDE5 阻害薬：弱い推奨	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してボセンタンを予防投与することを推奨する。全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してPDE5 阻害薬（シルデナフィル・タダラフィル）を予防投与することを提案する。	ボセンタン：強い推奨 6/6， PDE5 阻害薬：弱い推奨 6/6
治療	ボセンタン：弱い推奨， PDE5 阻害薬：弱い推奨	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してボセンタン，PDE5 阻害薬（シルデナフィル・タダラフィル）による治療を行うことを提案する。	ボセンタン：弱い推奨 6/6， PDE5 阻害薬：弱い推奨 6/6

背景・目的

全身性強皮症は皮膚の硬化を中心に肺・食道・腸管・腎などの諸臓器に線維化をきたす。病態としては主に免疫異常・血管障害・線維化の3要素が知られているが、皮膚潰瘍の発症には血管障害が主に関与しているとされる。皮膚潰瘍は主に指尖などの四肢末端の微小循環障害によって皮膚の虚血状態が続くことで生じるため、治療としては血管障害を改善させる薬剤が治療選択肢となる。また、皮膚潰瘍と並ぶ血管障害の代表的な症状としてレイノー現象がある。レイノー現象は可逆的な動脈の攣縮によって生じる手指の一過性虚血状態で、エンドセリンなどの血管収縮因子や寒冷刺激による交感神経緊張などが複合して生じる。類似した病態が生じている観点からはレイノー現象を改善させる薬剤も治療候補となる。具体的には血管拡張薬・抗血小板薬・肺高血圧症治療薬・カルシウム拮抗薬・ACE阻害薬・スタチンなどがあげられる。本稿ではそれらの治療選択肢についてEBMの手法を用いて検討した。加えて全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍は難治であり、時に強い疼痛症状をとまなう。繰り返し多発する皮膚潰瘍や四肢末端の短縮は、時に患者のQOLを大きく損なう。これらの観点から、新規皮膚潰瘍の発症予防も重要な臨床課題であり、発症予防となる薬剤についても同様に検討した。

科学的根拠

全身性強皮症における皮膚潰瘍の予防および治療に有効な薬剤を検証する目的で、「新規皮膚潰瘍の発症予防」、「既存の皮膚潰瘍治療」に関するランダム化比較試験（RCT）の抽出を行い、26件の報告が該当した。

そのうち定量的システマティックレビューが行われているボセンタンおよびPDE5阻害薬（シルデナフィル・タダラフィル）を本CQに採用した。

エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンでは、2つのRCT^{17,18)}で新規皮膚潰瘍発症の予防効果が認められた。加えて、メタアナリシス¹⁹⁾においても新規皮膚潰瘍の発症予防効果があったことから予防に関しての推奨度を強い推奨とした。一方で、皮膚潰瘍の治療効果についてはこれらのRCTにおいて有意差はなく、それ以外にも皮膚潰瘍の治療に関して高いエビデンスを有する薬剤はなかった。パネル会議で検討した結果、ボセンタンについては症例集積研究^{20,21)}が多く報告されていること、難治性の強皮症皮膚潰瘍の治療において本邦における実臨床での使用例が多いことなどを考慮し、ボセンタンによる治療を提案することとした。症例集積研究を超えるエビデンスは存在しないことからエビデンス総体の強さはD（とても弱い）で推奨度は弱い推奨とした。

PDE5阻害薬ではシルデナフィルにおける1つのRCT²²⁾が存在し、新規皮膚潰瘍の発症を予防する傾向を認めた。また、タダラフィルにおける1つのRCT²³⁾で、プラセボと比較して新規潰瘍発症患者数が少なかった。これらより予防に関しての推奨度を弱い推奨とした。治療効果についてはシルデナフィルにおける1つのRCTにおいて治療効果を認めており、タダラフィルにおける1つのRCTでも皮膚潰瘍の治療効果がみられた。これらの報告に関するメタアナリシスを本ガイドライン委員会で独自に行ったところ、皮膚潰瘍の治療効果を有意に認めた。これらにバイアスを考

慮した結果、治療に関する推奨度を弱い推奨とした。

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ついて、Korn ら¹⁸⁾は122例の全身性強皮症患者におけるRCTを行い、ボセンタン群ではプラセボに対して平均新規潰瘍数が有意に抑制された¹⁷⁾。さらに188例を対象としたMatucciらによるRCTでも同様の結果が得られた。Tingey ら¹⁹⁾によるこれらのメタアナリシスでも、有意な新規皮膚潰瘍の予防効果が得られている。これらのRCTではボセンタンによる皮膚潰瘍の治療効果は有意でなかった。一方で、Garcia ら²⁰⁾による症例集積研究では15例の皮膚潰瘍を有する全身性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皮膚潰瘍数の有意な減少を確認している。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²¹⁾。同じエンドセリン受容体拮抗薬であるマシテンタンではKhanna ら²⁴⁾による1つのRCTがあり、新規皮膚潰瘍の発症予防効果に有意差はなかった。ただし、同試験ではプラセボ群の新規皮膚潰瘍の発症率が他の試験と比較して低く、有意差が得られなかった要因であると推察されている。

PDE5阻害薬であるシルデナフィルではHaculla ら²²⁾が83人192個の全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍を対象にRCTを行い、シルデナフィル群ではプラセボと比較して新規皮膚潰瘍の発症患者が少ない傾向がみられた。また、平均皮膚潰瘍数はシルデナフィルの投与によって有意に減少した。同じくPDE5阻害薬であるタダラフィルについてはShenoy ら²³⁾が24例を対象にRCTクロスオーバー試験を行い、プラセボと比較して新規皮膚潰瘍の発症および皮膚潰瘍の治療において有意な結果が得られた。PDE5阻害剤（シルデナフィル、タダラフィル）における皮膚潰瘍の治療効果に関するTingey ら¹⁹⁾によるメタアナリシスでは、PDE5阻害薬の投与により皮膚潰瘍が改善した患者数および治癒した患者数が有意に増加していた。なお、本ガイドラインではHaculla ら²²⁾の報告に4つのRCT^{23, 25-27)}を追加して皮膚潰瘍の治療について独自にメタアナリシスを行った。その結果、皮膚潰瘍の治療のアウトカムにおいてPDE5阻害薬投与群において有意な効果(RR 1.57, 95% CI [1.14~2.17], Z=2.76, p=0.006)がみられた。ただし、メタアナリシスの対象症例数は60例程度であり、出版バイアスが存在する可能性もあるため、エビデンス総体の強さはB(中)で推奨度は弱い推奨とした。また、皮膚潰瘍の予防効果

についてもHaculla ら²²⁾とShenoy ら²³⁾の報告をもとに新規皮膚潰瘍の発症をアウトカムとした独自のメタアナリシスを行った。結果PDE5阻害薬投与群において皮膚潰瘍の発症予防において有意な結果(RR 0.44, 95% CI [0.22~0.89], Z=2.30, p=0.02)がみられた。症例数が60例程度であることと出版バイアスを考慮し、エビデンス総体の強さはB(中)で推奨度は弱い推奨とした。

なお、以下の薬剤についてはRCTにおいて新規皮膚潰瘍の発症に対する予防効果および治療効果が確認できない、またはRCTのエビデンスが低いと判断した。

ベラプロストナトリウム、リポプロスタグランジンE1製剤、ニフェジピン、アトルバスタチン、イロプロスト、ウデナフィル、キナプリル、シクロホスファミド、セレキシパグ、トレプロスチニル、ボツリヌス毒素、リオシグアト

ただし、実臨床における全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍の治療においてプロスタグランジン製剤やカルシウム拮抗薬、抗血小板薬などは経験的に使用され、特に血管病変としてのレイノー現象に対して有用性を示した報告が多い²⁸⁻³⁰⁾。実臨床における全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍の予防および治療においてはこれらの薬剤の併用も考慮される(第5章、解説1参照)。

また、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬の使用には慎重を要する。アンギ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ラプリルを用いたRCTが行われており、レイノー現象の頻度や重症度に改善は無く、皮膚潰瘍の新生も抑制出来ていない³¹⁾。アンギオテンシン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が、全身性強皮症患者ではレイノー現象の頻度と重症度に改善傾向を示したものの有意でなく、両薬剤共に血管病変であるレイノー現象についての有意な改善はみられていない³²⁾。加えてアンギオテンシン変換酵素阻害薬は強皮症腎クリーゼの治療薬であるものの、予防投与の有用性は明らかでない^{31, 33)}。また、近年の欧州大規模前向きコホートにて、アンギオテンシン変換酵素阻害薬投与は強皮症腎クリーゼ発症リスクをむしろ増加させることが示された³⁴⁾。これらより、他剤が使用出来る場合にアンギオテンシン変換酵素阻害薬を皮膚潰瘍の予防および治療目的のみで導入することについては、慎重に検討すべきである。

臨床に用いる際の注意点

推奨される薬剤のうち、新規皮膚潰瘍の発症を予防する目的でボセンタンの投与は保険適用とされている。副作用として肝機能障害の頻度が高く、重篤な場合もあるので注意が必要である。一方で、皮膚潰瘍の治療目的でのボセンタンの投与は保険適用となっておらず、PDE5阻害薬は肺動脈性肺高血圧症にしか保険適用がない。したがって、推奨薬の適応については慎重に考慮する必要がある。

今後の研究の可能性

カルシウム拮抗薬は全身性強皮症のレイノー現象に有用とする論文が多数^{30,35)}あり、末梢循環障害の改善効果が期待できる。一方で新規皮膚潰瘍の発症予防や治療に関するRCTはわずか1報³⁶⁾のみでエビデンスレベルの高いRCTは未だない。全身性強皮症における新規皮膚潰瘍の発症予防および皮膚潰瘍の治療に関するカルシウム拮抗薬の有用性は期待されるものの十分な評価がなされていない可能性があり、実臨床でも使用頻度が多いことから今後のエビデンスの確立が待たれる。また、ボツリヌスに関してはA型・B型ボツリヌスに関して新規皮膚潰瘍の発症予防や治療に関して1報ずつのRCT^{37,38)}があり、B型ボツリヌスでは新規皮膚潰瘍の発症の抑制や皮膚潰瘍の治療が確認されている。現在は保険適用外であるものの、本邦発の治療薬として今後の症例の集積および効果の立証が期待される。

文献

- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Tingey T, Shu J, Smuczek J, et al: Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013; 65: 1460-1471.
- 20) García De La Penã-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero M, et al: Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients, *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 464-466.
- 21) 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.
- 22) Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al: Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: The placebo-controlled SEDUCE study, *Ann Rheum Dis*, 2016; 75: 1009-1015.
- 23) 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 (Oxford)*, 2010; 49: 2420-2428.
- 24) Khanna D, Denton CP, Merkel PA, et al: Effect of macitentan on the development of new ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis: Dual-1 and Dual-2 randomized clinical trials, *JAMA*, 2016; 315: 1975-1988.
- 25) Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al: Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy, *Circulation*, 2005; 112: 2980-2985.
- 26) Herrick A, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al: Modified-release sildenafil reduces Raynaud's attack frequency in systemic sclerosis [abstract], *Arthritis Rheum*, 2009; 60: S174.
- 27) Andriqueti FV, Ebbing PCC, Arismendi MI, et al: Evaluation of the effect of sildenafil on the microvascular blood flow in patients with systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Clin Exp Rheumatol*, 2017; 35: 151-158.
- 28) Vayssairat M: Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 1999; 26: 2173-2178.
- 29) Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al: Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome, *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1310-1315.
- 30) Thompson AE, Shea B, Welch V, et al: Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1841-1847.
- 31) Gliddon AE, Doré 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.
- 32) 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.
- 33) Maddison P: Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition, *Rheumatology (Oxford)*, 2002; 41: 965-971.
- 34) Butikofer L, Varisco PA, Distler O, et al: ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis, *Arthritis Res Ther*, 2020; 22: 59.
- 35) 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.
- 36) Thomas RHM, Rademaker M, Grimes SM, et al: Nifedipine

- ine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis, *Br J Dermatol*, 1987; 117: 237-241.
- 37) Bello RJ, Cooney CM, Melamed EF, et al: The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial, *Arthritis Rheumatol*, 2017; 69: 1661-1669.
- 38) Motegi S, Uehara A, Yamada K, et al: Efficacy of botulinum toxin B injection for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis, *Acta Derm Venereol*, 2017; 97: 843-850.

CQ2 膠原病の皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？

推奨度	推奨文	投票結果
すべて弱い推奨	膠原病にともなう皮膚石灰沈着に対してワルファリン、塩酸ジルチアゼム、コルヒチン、ビスフォスフォネート製剤、外科的切除による治療を行うことを提案する。全身性強皮症にともなう皮膚石灰沈着症に対してリツキシマブによる治療を行うことを提案する。皮膚筋炎にともなう皮膚石灰沈着症に対してリツキシマブによる治療を行わないことを提案する。	ワルファリン：膠原病 弱い推奨 7/7 塩酸ジルチアゼム：膠原病 弱い推奨 7/7 コルヒチン：膠原病 弱い推奨 7/7 ビスフォスフォネート製剤：膠原病 弱い推奨 7/7 外科的切除：膠原病 弱い推奨 7/7 リツキシマブ：全身性強皮症 弱い推奨 7/7 皮膚筋炎 弱い推奨 7/7

背景・目的

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。膠原病の中で、特に全身性強皮症（18%～49%）と皮膚筋炎（成人：～30%，小児：30%～70%）が最も石灰化沈着をとまないやすい³⁹⁻⁴⁸⁾。皮膚石灰沈着は、細菌感染による二次感染、自壊などによりしばしば潰瘍化を来す。また、石灰沈着は疼痛をともなうことがあり、それによる関節可動域制限や筋萎縮を引き起こす。石灰沈着に続発した皮膚潰瘍に対しては、一般的な皮膚潰瘍治療薬のみでは、十分な効果が得られず、石灰化をターゲットとした治療が必要となる。日常診療では、小さな石灰化病変に対してはワルファリン、塩酸ジルチアゼムなどをはじめとした様々な薬剤が試みられている。また、大型で広範囲にわたる石灰化病変では、患者侵襲を考慮して外科的切除を検討することもある。したがって、疼痛を有したり潰瘍化をともなったりした皮膚石灰沈着症の治療は临床上重要な課題であり、膠原病にともなう石灰化に対する各治療法の効果について、EBMの手法を用いて検討を行い、治療の方向性を示すことを目的とする。

科学的根拠

膠原病にともなう石灰沈着の縮小および抑制に有効な薬剤を検証する目的で、各種治療法について文献検索を行い、膠原病のうちの全身性強皮症および皮膚筋炎の両疾患に対して症例集積研究以上のエビデンスのある治療法（ワルファリン、塩酸ジルチアゼム、コルヒチン、ビスフォスフォネート製剤、外科的切除、リ

ツキシマブ)について文献を採用し推奨度を記載した。

採用した文献は、ワルファリン：ランダム化比較試験1編⁴⁹⁾、症例集積研究2編^{50,51)}、塩酸ジルチアゼム：コホート研究2編^{52,53)}、症例集積研究2編^{54,55)}、コルヒチン：コホート研究2編^{52,53)}、ビスフォスフォネート製剤：コホート研究1編⁵⁵⁾、外科的切除：コホート研究2編^{52,53)}、症例集積研究1編⁵⁶⁾、リツキシマブ：全身性強皮症で症例集積研究3編⁵⁷⁻⁵⁹⁾、皮膚筋炎でランダム化比較試験1編⁶⁰⁾、コホート研究1編⁵²⁾、症例集積研究1編⁶¹⁾である。

解説

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 -carboxyglutamic acid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⁶²⁾。ワルファリンの皮膚石灰沈着に対する効果については、1編のランダム化比較試験⁴⁹⁾と2編の症例集積研究^{50,51)}があった。Bergerら⁴⁹⁾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/全身性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を行った。その結果、2例で尿中 γ -carboxyglutamic acid濃度の低下が認められ、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例では石灰沈着病変の減少も認められた。その後、さらに4例を加えた合計8例で1 mg/日の低用量ワルファリンの効果をも18カ月検討している。1例は服薬状況が悪く脱落し、残りの7例で

試験を継続した。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例で全身シンのTc-99m diphosphateの取り込みが減少したが、プラセボ群では取り込みの減少は認められなかった。出血時間やプロトロンビン時間への影響は認められなかったことより、石灰化の進行抑制に有用であると結論づけている。また、Cukiermanら⁵⁰⁾は、3例の全身性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、出血傾向などの副作用は認めなかった。一方、Lassouedら⁵¹⁾は、長期間続く石灰沈着を持つ患者6例（皮膚筋炎5例、全身性強皮症1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。2編の観察研究であること、ランダム化比較試験はバイアスリスクがあること（-1）から、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

塩酸ジルチアゼムは細胞内へのカルシウム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。皮膚筋炎⁶³⁻⁶⁵⁾および全身性強皮症⁶⁶⁾における石灰化に有用性を示す症例報告が4編あり、さらに2編のコホート研究^{52, 53)}と2編の症例集積研究^{54, 55)}があった。Fredriら⁵²⁾は、74例（多発筋炎30例、皮膚筋炎30例、オーバーラップ症候群13例、封入体筋炎1例）の後ろ向きコホート研究において、石灰化を有した16例中7例で塩酸ジルチアゼムが投与されたが、治療効果はなかったとしている。Balinら⁵³⁾は、78例の石灰化を有する膠原病患者において後ろ向きコホート研究を行っている。塩酸ジルチアゼムは治療効果判定が可能であった投与14例において、5例が無効、9例が部分改善であったと報告している。Vayssariratら⁴⁶⁾は、症例集積研究を行い、180 mg/日の塩酸ジルチアゼムの全身性強皮症にともなう石灰沈着病変への効果を調べた。画像で評価可能であった全身性強皮症12例中3例で軽度の改善を認めた。Palmieriら⁵⁴⁾は4人の特発性石灰化および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全例で改善を認めている。これらはいずれも観察研究であることから、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

コルヒチンは白血球遊走阻害による抗石灰化作用を持つと考えられる。コルヒチンの皮膚石灰沈着に対する効果については、2編のコホート研究^{52, 53)}があった。Fredriら⁵²⁾による後ろ向きコホート研究においては、9

例中1例で効果が報告されている。また、Balinら⁵³⁾による後ろ向きコホート研究においては、7例中1例が寛解、4例が無効、2例が部分改善であった。これらはいずれも観察研究であることから、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

ビスフォスフォネート製剤の皮膚石灰沈着に対する効果については、1編のコホート研究⁵⁵⁾があり、石灰化を有する成人皮膚筋炎8例にビスフォスフォネート製剤による治療を行い、2例が寛解、6例が無効であったと報告している。以上より、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

外科的切除の皮膚石灰化に対する効果については、2編の後ろ向きコホート研究^{52, 53)}、1編の症例集積研究⁵⁶⁾があった。Fredriら⁵²⁾は、74例（多発筋炎30例、皮膚筋炎30例、オーバーラップ症候群13例、封入体筋炎1例）の後ろ向きコホート研究において、6例に外科的切除が行われ3例が有効であったとしている。Balinら⁵³⁾による78例の石灰化病変を有する膠原病患者（皮膚筋炎30例、全身性強皮症24例、オーバーラップ症候群6例、混合性結合組織病4例、ループス脂肪織炎4例、全身性エリテマトーデス2例、関節リウマチ1例、多発性筋炎1例、未分化混合組織病6例）の後ろ向きコホート研究においては、28例に外科的手術を行い、22例が寛解、5例が部分改善、1例が不変であったと報告しており、石灰化病変が大型、広範囲、症状を有する石灰化病変には外科的手術が有用と報告している。Bogochら⁵⁶⁾は全身性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として34編の文献をレビューし、外科的な切除は中等度の痛み・機能の改善を認めたとしている。しかし、広範囲の切除の必要性と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。以上より、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

リツキシマブの皮膚石灰化に対する効果については、全身性強皮症において3編の症例集積研究⁵⁷⁻⁵⁹⁾があった。Moazed-Fuerstら⁵⁷⁾は3例中全例で石灰化が消失したと報告している。Narvaezら⁵⁸⁾は、8例中2例が完全寛解、2例が部分奏効、4例が無効と報告している。Giuggioliら⁵⁹⁾は、6例中3例で奏効と報告している。いずれも症例集積報告であるので、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

他方、皮膚筋炎においては、1編のランダム化比較試験⁶⁰、1編のコホート研究⁵²、1編の症例集積研究⁶¹があった。Aggarwalら⁶⁰は、皮膚筋炎患者120例（成人72例〔石灰沈着7例〕、若年例48例〔石灰沈着22例〕）にリツキシマブを投与し、皮膚病変に対する効果を報告している。その効果判定の1項目として石灰沈着を評価しているが、無効であったと報告している。Bader-Meunierら⁶¹は、若年皮膚筋炎患者9例（石灰沈着6例）にリツキシマブを投与し皮膚、筋病変に一定の有効性を示したが、石灰沈着には無効であったと報告している。Fredriら⁵²は皮膚筋炎2例に投与し、1例有効と報告している。Aggarwalらによるランダム化比較試験は、バイアスリスクがあること（-1）から、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

臨床に用いる際の注意点

本CQで取り上げた文献は、膠原病に対して併用薬剤を投与されていたり、種々の前治療歴を有していたりしているケースが多い。そのため、個々の薬剤での有効性を検証することは困難であった。また、採用された臨床研究の多くが石灰沈着病変以外の臓器病変に対する有効性を検討した研究であるため、石灰化病変に対する有効性を検討するには、症例数も少なく統計学的解析を行うに至らなかった。すなわち、いずれの治療もエビデンスレベルは低いため、その選択に際しては、それぞれの薬剤による副作用に注意する必要がある。日常診療では、小さな石灰化病変に対してはワルファリン、塩酸ジルチアゼムなどの推奨薬を順次試み、大型で広範囲にわたる石灰化病変では、患者侵襲を考慮して外科的切除を検討することになる。ただし、外科的治療については、創傷治癒の遅延、二次感染、疼痛などの問題点が生じる可能性があり、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である。また、これらの治療を行ったとしても再発することも多いことを考慮する必要がある。

今回のCQでは推奨度を記載していないが、皮膚筋炎あるいは全身性強皮症にともなう石灰沈着病変に対して症例集積研究あるいはコホート研究で有効性が示唆された薬剤がある。全身性強皮症では、ミノサイクリンの有効性を示す症例集積研究が存在する。Robertsonら⁶⁷は、9例の石灰化病変を有するlcSSc患者に50～100 mg/日のミノサイクリンの投与を行い、8例で部分改善を認めた。皮膚筋炎では抗TNF- α 製剤⁶⁸、免疫グロブリン静注療法^{52,69}、シクロホスファミド静注療

法⁷⁰が報告されている。Campanilho-Marquesら⁶⁸は小児皮膚筋炎60名を対象とした抗TNF- α 製剤の有効性を検討したコホート研究において、28例の石灰化病変を有する患者のうち15例（54%）で有効性を示し、8例（29%）で消失したと報告している。免疫グロブリン静注療法は、後ろ向きコホートが2編^{52,69}ある。Galimbertiら⁶⁹は、皮膚筋炎8例中5例で部分奏効を示したと報告しており、Fredriら⁵²は7例中1例で改善を認めたと報告している。全体で皮膚筋炎15例中6例で有効性を示しエビデンスレベルは高くないが効果が期待できる。Moraitisら⁷⁰は、重症な小児皮膚筋炎に対するシクロホスファミド静注療法のコホート研究において、石灰化病変は14例中9例で改善したと報告している。

今後の研究の可能性

現在のところ、石灰沈着を主なアウトカムとした質の高いランダム化比較試験は存在しておらず、少数例でのワルファリンのランダム化比較試験1編⁶⁹と、石灰沈着を副次評価項目としたリツキシマブのランダム化比較試験1編⁶⁰の2編のみである。その他の症例集積研究やコホート研究では、石灰沈着病変の大きさ、重症度、期間、疼痛など十分な記載が欠如しており、サブグループ解析も行うことができない。石灰沈着の治療は、膠原病患者の重要なアンメットニーズであり、今後質の高い介入試験の実施が望まれる。

文献

- 39) Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U, et al: Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)*, 2008; 84: 68-74.
- 40) Ramanan AV, Feldman BM: Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002; 28: 833-857.
- 41) McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, et al: The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)-clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45: 1255-1260.
- 42) Clemente G, Piotto DG, Barbosa C, et al: High frequency of calcinosis in juvenile dermatomyositis: a risk factor study. *Rev Bras Reumatol*, 2012; 52: 549-553.
- 43) Robinson AB, Hoeltzel MF, Wahezi DM, et al: Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014; 66: 404-410.
- 44) Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, et al: Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multi-

- center African American cohort: Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database, *Medicine*, 2017; 96: e8980.
- 45) Cruz-Dominguez MP, Garcia-Collinot G, Saavedra MA, et al: Clinical, biochemical, and radiological characterization of the calcinosis in a cohort of Mexican patients with systemic sclerosis, *Clin Rheumatol*, 2017; 36: 111-117.
 - 46) Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, et al: Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis*, 1998; 57: 252-254.
 - 47) Belloli L, Ughi N, Massarotti M, et al: Role of fetuin-A in systemic sclerosis-associated calcinosis, *J Rheumatol*, 2010; 37: 2638-2639.
 - 48) Baron M, Pope J, Robinson D, et al: Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis-a longitudinal study, *Rheumatology (Oxford)*, 2016; 55: 2148-2155.
 - 49) Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al: Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin, *Am J Med*, 1987; 83: 72-76.
 - 50) Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al: Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 1341-1343.
 - 51) Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, et al: Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis, *Am J Med*, 1988; 84: 795-796.
 - 52) Fredi M, Bartoli F, Cavazzana I, et al: Calcinosis in polydermatomyositis: clinical and laboratory predictors and treatment options, *Clin Exp Rheumatol*, 2017; 35: 303-308.
 - 53) Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, et al. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 455-462.
 - 54) Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem, *Arthritis Rheum*, 1995; 38: 1646-1654.
 - 55) Jiang W, Yang H, Li S, et al: Clinical features, treatments and outcomes of calcinosis in adult patients with dermatomyositis: a single cohort study, *Rheumatology (Oxford)*, 2021; 60: 2958-2962.
 - 56) Bogoch ER, Gross DK: Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations, *J Rheumatol*, 2005; 32: 642-648.
 - 57) Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Bodo K, et al: Dosage of rituximab in systemic sclerosis: 2-year results of five cases, *Clin Exp Dermatol*, 2015; 40: 211-212.
 - 58) Narvaez J, Pirola JP, Lluch J, et al: Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: A case series and systematic review of the literature, *Autoimmun Rev*, 2019; 18: 262-269.
 - 59) Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature, *Autoimmun Rev*, 2015; 14: 1072-1078.
 - 60) Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al: Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab, *Rheumatology (Oxford)*, 2017; 56: 247-254.
 - 61) Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, et al: Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry, *J Rheumatol*, 2011; 38: 1436-1440.
 - 62) Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K, *N Engl J Med*, 1980; 302: 1460-1466.
 - 63) Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al: Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis, *J Rheumatol*, 1996; 23: 2152-2155.
 - 64) Vinen CS, Patel S, Bruckner FE: Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy, *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 333-334.
 - 65) Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, et al: Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 102-104.
 - 66) Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, et al: Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma, *Br J Rheumatol*, 1995; 34: 576-578.
 - 67) Robertson LP, Marshall RW, Hickling P: Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline, *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 267-269.
 - 68) Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, et al: Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients, *Arthritis Res Ther*, 2020; 22: 79.
 - 69) Galimberti F, Li Y, Fernandez AP: Intravenous immunoglobulin for treatment of dermatomyositis-associated dystrophic calcinosis, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 174-176.
 - 70) Proceedings of 20th Pediatric Rheumatology European Society (PReS) Congress, *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013; 11: 11-P354.

CQ3 血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？

推奨度	推奨文	投票結果
弱い推奨	血管炎にともなう皮膚潰瘍に対し、ベースとなる薬剤として広く実臨床で使用されており、効果も認められているため、ステロイド全身投与を行うことを提案する。	ステロイド全身投与：弱い推奨 7/7

背景・目的

血管炎は、血管壁への免疫細胞の浸潤を契機に、血管構造の破綻が生じ、虚血による組織・臓器障害をきたす疾患である。血管炎の発症機序は未だ不明な点が多く、診断・治療法が十分に確立されているとは言い難い面もある。1994年に発表されたChapel Hill分類⁷¹⁾にて、大血管、中血管、小血管という血管の太さに基づいた血管炎の分類が提唱され、2012年の改訂版¹⁾で、病因や基礎疾患を加味した細分化が行われた。さらに、2018年にはNomenclature of cutaneous vasculitis: Dermatological addendum to the CHCC2012⁷²⁾が発表され、個々の血管炎疾患に生じる皮膚病変について詳述された。皮膚は中型・小型血管炎の発症頻度が高い臓器であり、皮膚血管炎は多彩な皮膚症状を呈するが、皮膚潰瘍が生じることがある。

血管炎による皮膚潰瘍の治療においては、原疾患の活動性のコントロールが最も重要であるが、特に皮膚科医以外が診療にあたっている場合、皮膚潰瘍の治療においてどのような治療が有用か、判断に悩むケースがある。そこで、本項目では、「血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？」というCQを設定し、これまで報告されている文献をもとに、血管炎にともなう皮膚潰瘍に対する治療の方向性を示すことを目的とする。

科学的根拠

ステロイド全身投与は安価で有効性と即効性があるため、血管炎による皮膚潰瘍の治療において第一選択薬として位置付けられ⁷³⁾、一般的に用いられている。皮膚潰瘍のある皮膚動脈炎（従来の皮膚型結節性多発動脈炎）39例と、皮膚潰瘍のない40例を後ろ向きに調査したDaoudら⁷⁴⁾の研究によると、皮膚潰瘍のある症例では、罹病期間が長い傾向にあり、神経障害の合併率が高い。また、皮膚潰瘍のある症例では、プレドニゾロン60～80 mg/日投与により大半の症例で疼痛、皮下結節、皮膚潰瘍は改善したが、減量によりほとんどの症例で再発があり、免疫抑制薬の併用が試みられている。Kumarら⁷⁵⁾による小児の皮膚動脈炎で末端壊疽を生じた8例の報告では、ステロイド全身投与によ

り全例で寛解が得られたものの、4例で再発、6例で手指や足趾の自然脱落がみられ、1例では右足の切断に至った。その他、結節性多発動脈炎⁷⁶⁾、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症⁷⁷⁾、多発血管炎性肉芽腫症⁷⁸⁾等、ステロイド全身投与と免疫抑制薬との併用により皮膚潰瘍が改善した報告例は多数みられる。

解説

上述のようにエビデンスレベルの高い文献は乏しいものの、ステロイド全身投与は血管炎にともなう皮膚潰瘍に対しベースとなる治療薬として広く実臨床で使用され、効果も認められており、有用と判断したがその推奨度は弱い推奨とした。

その他の薬剤として、シクロホスファミド、リツキシマブ、メトトレキサート、アザチオプリン、免疫グロブリン大量静注療法が挙げられる。シクロホスファミドは結節性多発動脈炎、ANCA関連血管炎、巨細胞性動脈炎などで寛解導入療法や維持療法に一般的に用いられており、ステロイド全身投与との併用により、血管炎にともなう皮膚潰瘍への治療効果が多数報告されている⁷⁸⁻⁸⁸⁾。リツキシマブは、ANCA関連血管炎の寛解導入療法においてシクロホスファミドと同等の有効性が明らかになっており⁸⁹⁾、ANCA関連血管炎にともなう皮膚潰瘍に対する有用性が報告されている⁹⁰⁻⁹²⁾。クリオグロブリン血症性血管炎57名を対象としたランダム化比較試験⁹³⁾では、リツキシマブ投与により皮膚潰瘍を有する5例全例で皮膚潰瘍が寛解した。メトトレキサートは、ステロイド抵抗性の結節性多発動脈炎などにともなう皮膚潰瘍に有効との症例報告^{94,95)}がある。アザチオプリンは、ステロイド全身投与との併用により皮膚動脈炎や結節性多発動脈炎にともなう皮膚潰瘍への有効性が報告されている^{76,96)}。免疫グロブリン大量静注療法についても、難治性の結節性多発動脈炎や多発血管炎性肉芽腫症にともなう皮膚潰瘍に有効との症例報告^{79,97,98)}がある。以上より、血管炎の病勢をコントロールするためのステロイド全身投与や免疫抑制薬の使用が血管炎にともなう皮膚潰瘍にも有用と考えられるが、個々の薬剤についてエビデンスレベルの高い論文は乏しいため、今後さらなる検討を要

する。

臨床に用いる際の注意点

長期的なステロイド全身投与により、感染症、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症等の多彩な副作用が生じるため、注意が必要である。ステロイドや免疫抑制薬等による十分な治療を行っても皮膚潰瘍が改善しない場合、血栓、静脈還流障害、感染の合併などの皮膚潰瘍の悪化要因も考慮する必要がある。アザチオプリンの使用にあたっては、NUDT15 遺伝子多型検査を行い、適応を判断する必要がある。メトトレキサートは本邦では血管炎に対して保険適用外であり、使用に際して注意が必要である。

今後の研究の可能性

血管炎は稀な疾患であり、一施設での十分な症例数の蓄積は困難と考えられ、過去の文献は記述的研究が主体であった。将来的には多施設共同研究により、皮膚潰瘍も主な評価項目に含めた各薬剤の有効性の検討が望まれる。また、血管炎の病型により病態が異なると考えられ、それぞれの病型の皮膚潰瘍に対してどの免疫抑制薬が有効かという点についても今後の検討を要する。近年血管炎の治療の進歩は著しく、抗IL-6受容体抗体などの生物学的製剤、JAK 阻害薬、C5a 受容体阻害薬などの有効性が明らかになってきている。これら新規薬剤の血管炎にともなう皮膚潰瘍に対する有効性についても、今後検討が進むことが期待される。

文献

71) Jennette JC, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192.

72) Sunderkötter CH, et al: Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheumatol*, 2018; 70: 171-184.

73) Gottru F, Karlsmark T: Leg ulcers: uncommon presentations, *Clin Dermatol*, 2005; 23: 601-611.

74) Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE: Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases, *Br J Dermatol*, 1997; 136: 706-713.

75) Kumar L, Thapa BR, Sarkar B, et al: Benign cutaneous polyarteritis nodosa in children below 10 years of age—a clinical experience, *Ann Rheum Dis*, 1995; 54: 134-136.

76) Johanna K, Jan-Christoph S, Harald V: Therapy-resistant chronic leg ulcers, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015; 13: 825-828.

77) Ekeigwe NL, Adelowo O, Anaba EL, et al: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a Nigerian woman, *BMJ Case Rep*, 2019; 12: e228901.

78) Kishore S, Mittal V, Ahuja S, et al: When a wound is the harbinger of a serious underlying systemic illness, *BMJ Case Rep*, 2018; 2018: bcr2017222491.

79) Rozin AP, Egozi D, Ramon Y, et al: Large leg ulcers due to autoimmune diseases, *Med Sci Monit*, 2011; 17: CS1-7.

80) Morishita M, Sada KE, Matsumoto Y, et al: Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *PLoS One*, 2019; 14: e0218705.

81) Ghorbani GA, Alishiri GH, Pour HK: High hepatitis B virus load in a patient with severe polyarthritides, *Hepat Mon*, 2010; 10: 306-309.

82) Boudny C, Nievergelt H, Braathen LR, et al: Wegener's granulomatosis presenting as pyoderma gangrenosum, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2008; 6: 477-479.

83) Cleary AS, O'Hara C, Helm KF: Granulomatous Ulcer Arising in a Child, *Pediatr Dermatol*, 2016; 33: 551-552.

84) Jorgaqi E, Fida M, Janushaj E, et al: A rare case of granulomatous Wegener with multiple pyoderma gangrenosum-like ulcers, *Dermatol Ther*, 2020; 33, e13255.

85) Massone C, Felletti R, Noto S, et al: Enlarging ulcers in the mouth and on the back. Granulomatosis with polyangiitis, *Am J Dermatopathol*, 2015; 37: 293-294.

86) Szöcs HI, Torma K, Petrovicz E, et al: Wegener's granulomatosis presenting as pyoderma gangrenosum, *Int J Dermatol*, 2003; 42: 898-902.

87) Lau RA, Bains R, Suraweera D, et al: A Rare Case of Digital Ischemia and Gangrene in ANCA-Associated Vasculitis with Review of the Literature, *Case Rep Rheumatol*, 2017; 2017: 2421760.

88) Shah SM, Rabbani MA, Gul A, et al: Unusual Presentations of Wegener's granulomatosis: Pitfalls in Early Diagnosis, *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2003; 14: 177-185.

89) Stone J H, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *N Engl J Med*, 2010; 363: 221-232, doi: 10.1056/NEJMoa0909905.

90) Kawakami T, Okano T, Soma Y: Rituximab therapy for deep toe ulcer with microscopic polyangiitis refractory to corticosteroids and cyclophosphamide, *J Dermatol*, 2014; 41,191-192.

91) Oz RS, Onajin O, Harel L, et al: Pyoderma gangrenosum-like ulceration as a presenting feature of pediatric granulomatosis with polyangiitis, *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021; 19: 81.

92) Moen BH, Nystad TW, Barrett TM, et al: A boy in his teens with large ulcerations of the head and neck, *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0647.

93) De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al: A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 843-853.

94) Boehm I, Bauer R: Low-dose methotrexate controls a severe form of polyarteritis nodosa, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 167-169.

- 95) Parajuli S, Dhital KR: Methotrexate in the Treatment of Recalcitrant Nodular Vasculitis, JNMA J Nepal Med Assoc, 2015; 53: 298-300.
- 96) Mimouni D, Ng PP, Rencic A, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche, Br J Dermatol, 2003; 148: 789-794.
- 97) Asano Y, Ihn H, Maekawa T, et al: High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: report on one case and review of the literature, Clin Rheumatol, 2006; 25: 396-398.
- 98) Kędzierska K, Sindrewicz K, Smektała T, et al: Wegener's granulomatosis and pyoderma gangrenosum-rare causes of facial ulcerations, Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016; 70: 210-218.

CQ4 リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な治療はあるか？

推奨度	推奨文	投票結果
すべて弱い推奨	リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対してステロイドに追加して、あるいは単独でアザチオプリン、シクロホスファミド+ステロイドパルス、TNF- α 阻害薬、リツキシマブ、LCAP/GCAPによる治療を行うことを提案する。	アザチオプリン：弱い推奨 7/7 シクロホスファミド+ステロイドパルス：弱い推奨 7/7 TNF- α 阻害薬：弱い推奨 7/7 リツキシマブ：弱い推奨 7/7 LCAP/GCAP：弱い推奨 7/7

背景・目的

リウマトイド血管炎は関節リウマチにともなう血管炎の総称である。臨床的に非常に heterogeneity が高く、小血管から大血管まで多彩な血管が傷害される疾患である。皮膚においても、真皮の細静脈における白血球破砕性血管炎から脂肪織の小動脈における壊死性血管炎まで幅広いレベルでの血管炎を認め、しばしば皮膚潰瘍を生じる。リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療は一般的な皮膚潰瘍治療薬では効果が得られず、血管炎をターゲットとした治療が必要であるが、ステロイド、免疫抑制薬、DDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone)、TNF- α 阻害薬、リツキシマブ、LCAP/GCAP、そして JAK 阻害薬等、数多くの治療法が候補として挙げられ、実臨床においてどの治療法を用いるべきか迷う場合が多い。そこで、各治療法のリウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対する効果について、EBM の手法を用いて検討を行い、治療の方向性を示すことを目的とする。

科学的根拠

本邦でリウマトイド血管炎に使用される薬剤（ステロイド、シクロホスファミド+ステロイドパルス、アザチオプリン、DDS、TNF- α 阻害薬、リツキシマブ、LCAP/GCAP、JAK 阻害薬、メトトレキサート）について文献検索を行い、リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対する有用性が検証されている 15 文献を採用した。15 編の内訳は、ランダム化比較試験 2 編^{99,100}、非ランダム化比較試験 1 編¹⁰²、コホート研究 6 編^{103,106,107,109~111}、症例集積研究 6 編^{101,104,105,108,112,113}であり、いずれも統計学的検討はなされていなかった。

解説

文献検索で採用した 2 編のランダム化比較試験^{99,100}は、いずれもアザチオプリンのリウマトイド血管炎に対する有効性を検証した試験である。1 編はステロイドとの併用療法であり、もう 1 編もステロイドを含む消炎鎮痛薬が併用されていた。両試験ともにバイアスリスクが高く（ランダム化-2、盲検化-2、intention-to-treat-2）、また皮膚潰瘍をとまなわないう血管炎の症例が含まれているため皮膚潰瘍としての評価が不可能であり、エビデンス総体の強さは D（とても弱い）となった。また、これらのランダム化比較試験ではアザチオプリンの皮膚潰瘍の改善や再燃、合併症の発生に対する有意な効果は認められなかった。しかしながら、実臨床ではリウマトイド血管炎に対しベースとなる薬剤として広く使用されており、有用性がみられたとする報告が多いため、推奨度は弱い推奨とした。

シクロホスファミドのリウマトイド血管炎に対する効果については経口投与での有効性を検証した症例集積研究が 1 件¹⁰¹あるのみであったが、シクロホスファミドとステロイドパルスの併用療法については 1 件の非ランダム化オープン試験¹⁰²があった。45 例のリウマトイド血管炎症例のうち、より重症であった 21 例にシクロホスファミド+ステロイドパルス療法を、それ以外の 24 例に従来から用いられている薬剤（アザチオプリン、プレドニゾロン、D-ペニシラミン、クロラムブシル、シクロホスファミド単独、メトトレキサート、プロスタグランディン）を用いたところ、シクロホスファミド+ステロイドパルス療法では 67% の症例に皮膚潰瘍の改善が認められたのに対し、他の治療群で

は25%の症例にしか潰瘍の改善が認められなかった。また、新たな皮膚潰瘍の再発の頻度もシクロホスファミド+ステロイドパルス療法群では10%であったのに対し、その他の治療群では33%であり、皮膚潰瘍の再発を抑制する効果が示された。ただし、本試験はバイアスリスクが高く（ランダム化-2、盲検化-2、intention-to-treat-2、その他-2）、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

TNF- α 阻害薬については、1編のコホート研究¹⁰³と2編の症例集積研究^{104,105}があった。Josselinら¹⁰³のコホート研究では3例の皮膚潰瘍をともなうリウマトイド血管炎に対して、インフリキシマブ投与により2例が寛解（Birmingham Vasculitis Activity Scoreが0）、1例が治療反応（Birmingham Vasculitis Activity Scoreの減少率50%以上）であった。Puechalら¹⁰⁴の症例集積研究では、インフリキシマブもしくはエタネルセプトの投与された皮膚潰瘍を有するリウマトイド血管炎5例において、完全寛解が3例、部分的寛解が1例、無効が1例であった。また、Bartolucciら¹⁰⁵の症例集積研究では、皮膚潰瘍をともなうリウマトイド血管炎は1例のみであったが、その1例においてTNF- α 阻害薬投与により、潰瘍は42日後に部分的寛解、6カ月後に治癒している。これらはいずれも観察研究であるため、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

リツキシマブについては、2編のコホート研究^{106,107}と1編の症例集積研究¹⁰⁸があった。Coffeyら¹⁰⁶の報告では、フォローアップできた皮膚潰瘍を有するリウマトイド血管炎7例のうち、6カ月では3例で完全寛解、3例で部分的寛解、1例で無効であり、12カ月後では5例で完全寛解、2例で部分的寛解と、有効性が示されている。また、Puechalら¹⁰⁷の報告においてもリツキシマブ投与12カ月後の完全寛解率82%と高い有効性が示された。ただし、いずれの報告でも感染症の合併例があり、死亡例も含まれている。以上より、リツキシマブはランダム化比較試験がなく、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

LCAP/GCAPについては、3編のコホート研究^{109~111}、1編の症例集積研究¹¹²があった。いずれも潰瘍の改善を認めており、また重篤な副作用・合併症も認められなかったが、潰瘍の原因が明らかでない症例が含まれている¹⁰⁹、免疫抑制薬が併用されている¹¹¹な

ど、いずれもバイアスリスクが高い。また、いずれの報告においても皮膚潰瘍をともなうリウマトイド血管炎の症例数が少ない（Moriら3例、Hidakaら2例、Winkelsteinら6例、Itohら3例）。以上より、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）となり、推奨度は弱い推奨とした。

その他、ステロイド、JAK阻害薬、メトトレキサートについて、リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対する有効性や安全性の検証は症例報告のみであり、DDSについては、1編の症例集積研究¹¹³があるが、わずか2例の集積であった。これらいずれの薬剤においてもランダム化比較試験、コホート研究ともに採用されなかった。

臨床に用いる際の注意点

本CQで取り上げたリウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍の症例の多くは、すでに関節リウマチの診断がつき、潰瘍の治療開始時になんらかの薬剤の投与がなされているケースが多い。今回採用された臨床研究においても、ステロイドをはじめとする複数の薬剤が投与されている研究が多く、個々の薬剤について有効性を検証することは極めて困難であった。また、採用された臨床研究の多くがリウマトイド血管炎に対する有効性を検討した研究であり、皮膚潰瘍を有する症例はその中の一部に限定されているため、症例数も少なく、統計学的解析を行うに至らなかった。

ステロイドについては、潰瘍に対する有効性を評価するための臨床試験が見当たらず、本CQでも検証することができなかったが、リウマトイド血管炎に対する治療薬として古くから日常的に第一選択薬として使用されており、有効性を示した症例集積研究^{7,114}もあるため、その効果は疑う余地もない。なお、本ガイドラインでは推奨度を示さなかったが、リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対してもステロイドの全身投与も考慮すべき選択肢と考える。

実臨床においては、皮膚潰瘍に対する有効性だけでなく、潰瘍の原因であるリウマトイド血管炎そのものに対する有効性も考慮に入れて治療にあたることになり、ステロイド以外にリウマトイド血管炎に効果が期待できるDDSやメトトレキサート、JAK阻害薬も治療の選択肢となり得る。

今後の研究の可能性

リウマトイド血管炎に対する治療については、選択肢は多いものの、いずれの薬剤・治療法も潰瘍に対する有効性を主なアウトカムとして検証した介入研究は

実施されておらず、エビデンスレベルが低い観察研究しかないのが現状であり、質の高いランダム化比較試験の実施が望まれる。また近年、関節リウマチや血管炎に対する新たな治療薬として、JAK 阻害薬が登場した。JAK 阻害薬の有効性は、関節リウマチの関節症状をアウトカムとして検証されているが、皮膚潰瘍をともなうリウマトイド血管炎に関する臨床研究は抽出されなかった。日本では2013年に承認されて以来、使用頻度が増していることから、リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対する有効性についての検討、さらには既存の治療法との比較試験が実施、検証されれば、リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対してどの薬剤を推奨すべきか明確な回答が得られると考えられる。

文献

- 99) Nicholls A, Snaith ML, Maini RN, et al: Proceedings: Controlled trial of azathioprine in rheumatoid vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 1973; 32: 589-591.
- 100) Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC: Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis, *Arch Intern Med*, 1991; 151: 2249-2254.
- 101) Abel T, Andrews BS, Cunningham PH, et al: Rheumatoid vasculitis: effect of cyclophosphamide on the clinical course and levels of circulating immune complexes, *Ann Intern Med*, 1980; 93: 407-413.
- 102) Scott DG, Bacon PA: Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis, *Am J Med*, 1984; 76: 377-384.
- 103) Josselin L, Mahr A, Cohen P, et al: Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 1343-1346.
- 104) Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al: Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 880-884.
- 105) 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.
- 106) Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, et al: Rituximab Therapy for Systemic Rheumatoid Vasculitis: Indications, Outcomes, and Adverse Events, *J Rheumatol*, 2020; 47: 518-523.
- 107) Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, et al: Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012; 64: 331-339.
- 108) Assmann G, Pfreundschuh M, Voswinkel J: Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers, *Clin Exp Rheumatol*, 2010; 28: 81-83.
- 109) 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.
- 110) Hidaka T, Suzuki K: Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis, *Ther Apher*, 1997; 1: 212-214.
- 111) Winkelstein A, Starz TW, Agarwal A: Efficacy of combined therapy with plasmapheresis and immunosuppressants in rheumatoid vasculitis, *J Rheumatol*, 1984; 11: 162-166.
- 112) Itoh Y, Takeshita Y, Ozawa Y, et al: A case report of leukocytapheresis for refractory leg ulcers complicated with rheumatoid arthritis, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 419-424.
- 113) Bernard P, Arnaud M, Treves R, et al: Dapsone and rheumatoid vasculitis leg ulcerations, *J Am Acad Dermatol*, 1988; 18: 140-141.
- 114) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C: Systemic vasculitis in adults in Northwestern Spain, 1988-1997: Clinical and epidemiologic aspects, *Medicine Baltimore*, 1999; 78: 292-308.

第4章 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 手術療法と外科的デブリードマン、お

よび皮下ポケットに対する観血的処置をいう。

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ともな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, 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。

wet-to-dry dressing 生理食塩水で湿らせたガーゼを創に当て、乾燥したガーゼに固着する異物や壊死組織をガーゼ交換とともに非選択的に除去する、デブリードマンを目的としたドレッシング法をいう。

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） 創傷の治療を促進するため、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、疼痛をともなう。

皮膚石灰沈着 SLE, 全身性強皮症, 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 濃度の異常をともなうものであり、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, 全身性強皮症、皮膚筋炎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、代謝異常をともなわない。⑤は慢性腎不全に発生する血中 Ca・P 濃度の異常をともなう血管壁の石灰沈着であり、二次的な皮膚の虚血・壊死をともなう。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ともなう場合に LE profundus として区別している場合もあるので注意が必要である。

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

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

抗リン脂質抗体 ① IgG または IgM 型の抗カルジオリピン抗体、② IgG 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回以上証明されるとき、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、静脈の鬱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を示す。

第5章 解説

解説1 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対するカルシウム拮抗薬、抗血小板薬、プロスタグランジン製剤の効果

1.1 全身性強皮症の皮膚潰瘍に対するカルシウム拮抗薬の有用性を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。

・ニフェジピンの有用性を検討した報告では、Finchら³⁵⁾はSSc患者16名においてランダム化クロスオーバー試験を行い、プラセボに比してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、持続時間、重症度を軽減したと報告し、Meyrick Thomasら¹¹⁵⁾はSSc患者18名においてランダム化クロスオーバー試験を行い、レイノー現象の持続時間が有意に短縮したと報告した。Thompsonら³⁰⁾はSSc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を行い、5つの試験でニフェジピンは合計44名のSSc患者に2~12週間投与され、プラセボと比較してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、持続時間、重症度を軽減したと報告している。ニカルジピンの検討ではプラセボと比較し有意な差は得られていないが、症例数が15名と少ないためと考えられた。

文献

- 115) Meyrick Thomas RH, Rademaker M, Grimes SM, et al: Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis, *Br J Dermatol*, 1987; 117: 237-241.

1.2 全身性強皮症の皮膚潰瘍におけるベラプロストナトリウムの有用性を評価した報告はないが、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。

・緋田ら¹¹⁶⁾は、SSc患者15名、MCTD患者3名、Raynaud病患者1名にベラプロストナトリウムを投与し、レイノー現象の頻度と持続時間が有意に低下したと報告している。浅野ら¹¹⁷⁾は、SSc患者12名の検討でベラプロストナトリウム徐放剤はレイノースコアや自覚症状を有意に改善したと報告している。一方、Vaysairatら²⁸⁾はSSc患者107名を対象にランダム化比較試験を行い、ベラプロストナトリウムはプラセボと比較してレイノー現象や指尖潰瘍に対する有意な抑制効果を示さなかったが、冬季に指尖潰瘍の出現を遅らせる傾向があり、overall well beingを有意に改善させたと報告している。

文献

- 116) 緋田めぐみ, 牛山 理, 鈴木憲明: レイノー現象に対する beraprost sodium (BPS) の効果 種々の病態関連パラメーターの分析, *日本臨床免疫学会誌*, 1996; 19: 193-200.
- 117) 浅野善英, 玉城善史郎, 住田隼一ほか: 全身性強皮症に伴う肺高血圧症およびレイノー現象に対するベラプロス

トナトリウム徐放錠の有用性の検討, 臨牀と研究, 2013; 90: 698-702.

1.3 プロスタグランジン静注製剤（アルプロスタジルなど）は全身性強皮症の指趾尖潰瘍に対する効果が期待できる。

・Bartoloneら¹¹⁸⁾は重篤なレイノー現象を有するSSc患者12名を対象にアルプロスタジル6日間連続投与のランダム化比較対照試験を行い、投与後に手指の血流が実薬群のみで改善し、レイノー現象の回数、頻度、重症度も実薬群でのみ改善がみられたと報告している。Gardinaliら¹¹⁹⁾はSSc患者36名に対して冬季にアルプロスタジル5日間連続投与/週を6週間行い、レイノー現象と指趾尖潰瘍の治癒について検討している。アルプロスタジルは有意にレイノー現象の頻度を減少させ、レイノー現象の程度も減少させた。アルプロスタジル投与後、14名の指趾尖潰瘍を有する患者のうち12名が完全に治癒したと報告されている。

・イロプロスト静注については欧米でいくつかのランダム化比較試験が行われている。Tingeyら¹⁹⁾はメタアナリシスを行い、イロプロスト静注はレイノー現象の頻度と重症度を有意に改善させ、指趾尖潰瘍の治癒を有意に促すことを示した。本邦ではイロプロストは吸入薬が肺動脈性肺高血圧症に対して保険適用となっているが、静注薬は現時点では発売されていない。

文献

- 118) Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, et al: Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon, *Minerva Cardioangiol*, 1999; 47: 137-143.
- 119) 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.

解説2 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対する外科的治療

2.1 全身性強皮症にともなう難治性皮膚潰瘍に対して、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。一方、保存的治療で軽快しない症例では、外科的治療が選択される場合もある。

・全身性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¹²⁰⁾がある。デブリードマンについてはそれにともなう指の短縮が生じ、植皮については一部の症例で創部痛が残存した。

・全身性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¹²¹⁾と症例集積研究¹²²⁾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。

・関節部位の全身性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⁵⁶⁾と症例集積研究¹²³⁾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。

・全身性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¹²⁴⁾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。全身性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

- 120) Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH, et al: Management of sclerodermal finger ulcers, *J Hand Surg Am*, 1984; 9: 320-327.
- 121) 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.
- 122) Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C: Long-term results of periarterial sympathectomy, *J Hand Surg Am*, 2009; 34: 1454-1460.
- 123) Jones NF, Raynor SC, Medsger TA: Surgery for scleroderma of the hand, *J Hand Surg Am*, 1987; 12: 391-400.

- 124) Yamaguchi Y, Sumikawa Y, Yoshida S, et al: 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.

2.2 全身性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る。また、全身性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。

・全身性強皮症にともなう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⁵⁰⁾ある。

・壊疽の進行例や骨髄炎、化膿性関節炎を生じた全身性強皮症の皮膚潰瘍に対して指趾切断術が行われた報告^{123, 125)}がある。壊疽に対する外科的切断では、新たな断端潰瘍を生じ、更なる外科的切断が必要となることがある。明らかな壊疽の症例では自然脱落が最も指を温存できる。

・Bogochらの症例集積研究⁵⁰⁾によると、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。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

- 125) Reidy ME, Steen V, Nicholas JJ: Lower extremity amputation in scleroderma, *Arch Phys Med Rehabil*, 1992; 73: 811-813.

解説3 SLEにともなう皮膚潰瘍および口腔内潰瘍に対する検査と治療

3.1 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行う。

・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；ジューリング疱疹状皮膚炎の類似組織所見を呈し、原則としてVII型コラーゲンに対する自己抗体が証明されるものに分類される。3型が狭義の水疱性エリテマトーデスになり、Camisaらの診断基準¹²⁶⁾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ーリ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。

・以上のように、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(蛍光抗体直接法[外注検査可]は水疱症に対して保険適用あり)、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^{127, 128)}。

・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¹²⁹⁾。

・DDSが著効したという報告^{127, 130, 131)}も多数ある。この場合、DDS(25~50mg/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

- 126) 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.
127) Gammon WR, Briggaman RA: Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder, *J Invest Dermatol*, 1993; 100: 28S-34S.
128) Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, et al: Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 921-928.
129) 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.

- 130) Ludgate MW, Greig DE: Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsons, *Australas J Dermatol*, 2008; 49: 91-93.
- 131) 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.

3.2 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行う。

・ Chia ら¹³²⁾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。原因として最も多かったのが静脈性潰瘍（34.5%）であり、引き続いて、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¹³³⁾では、SLEにおける下腿潰瘍は、内外踝、内外踝の上部、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、IgG型とIgM型の抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、IgG型とIgM型のβ₂-グリコプロテインI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対する低侵襲の検査としては、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

- 132) Chia HY, Tang MBY: Chronic leg ulcers in adult patients with rheumatological diseases - a 7-year retrospective review, *Int Wound J*, 2014; 11: 601-604.
- 133) Dabiri G, Falanga V: Connective tissue ulcers, *J Tissue Viability*, 2013; 22: 92-102.

3.3 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する。

・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¹³⁴⁾。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¹³⁴⁾。

・免疫抑制薬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¹³⁴⁾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¹³⁵⁾。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¹³⁶⁻¹³⁸⁾。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にともなう口腔内潰瘍に対して全身的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¹³⁴⁾あり、ステロイドの局所療法が第一選択である。

文献

- 134) 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.
- 135) Schiodt M, Holmstrup P, Dabelsteen E, et al: Deposits of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1981; 51: 603-608.
- 136) Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 1725.
- 137) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al: Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2677-2686.
- 138) Das NK, Dutta RN, Sengupta SR: Skin lesions in lupus erythematosus: A marker of systemic involvement, *Indian J Dermatol*, 2011; 56: 537-540.

3.4 深在性エリテマトーデスは進行すると皮膚潰瘍、癬痕や陥凹を形成しうるため、早期に治療介入する必要がある。ステロイド全身投与、ヒドロキシクロロキン、DDS (Diamino-Diphenyl-Sulfone) が治療の選択肢となる。

・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などが行われる¹³⁹⁾。

・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など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¹⁴⁰⁾や、3~25 mg/日(平均10.8 mg/日)という報告¹⁴¹⁾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のSLE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¹⁴²⁾がある。Parkら¹⁴³⁾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。

・Ujiiéら¹⁴⁴⁾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。DDSは25~75 mg/日の投与により平均約4.6週で皮疹が軽快した。このように、DDSの投与も選択肢の1つとなるが、SLEではDDSの使用により高率に薬疹を生じるので十分な注意が必要である。

文献

- 139) McCauliffe DP: Cutaneous lupus erythematosus, *Semin Cutan Med Surg*, 2001; 20: 14-26.
- 140) 松田聡子, 橋本 夏, 松本聡子ほか: 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.
- 141) Arai S, Katsuoka K: Clinical entity of Lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus, *Autoimmun Rev*, 2009; 8: 449-452.
- 142) Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al: Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 20-28.
- 143) Park HS, Choi JW, Kim BK, et al: Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies, *Am J Dermatopathol*, 2010; 32: 24-30.
- 144) Ujiié H, Shimizu T, Ito M, et al: Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 399-401.

解説4 皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍の検査と治療

4.1 皮膚筋炎の皮膚潰瘍は、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る。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。

・皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍の頻度は、複数の症例集積報告において3~19%と報告されている¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾。

皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍には、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。主な要因として、vasculopathy, vasculitis, 表皮真皮境界部の過剰な炎症細胞の浸潤によるもの、感染症、痒みにともな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¹⁴⁸⁾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。

文献

- 145) 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.
- 146) Feldman D, Hochberg MC, Zizic TM, et al: Cutaneous vasculitis in adult polymyositis/dermatomyositis, *J Rheumatol*, 1983; 10: 85-89.
- 147) Kono H, Inokuma S, Nakayama H, et al: Pneumomediastinum in dermatomyositis: association with cutaneous vasculopathy, *Ann Rheum Dis*, 2000; 59: 372-376.
- 148) 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.

4.2 皮膚筋炎にともなう皮膚潰瘍に紫斑や壊死等の血管の傷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。

・紫斑や壊死といった血管の傷害を示唆する皮膚潰瘍をともなう皮膚筋炎では、間質性肺疾患の合併頻度が高いと推測される。特に臨床的無筋症性皮膚筋炎（clinically amyopathic dermatomyositis : CADM）の患者に皮膚潰瘍をともなった場合には、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が重要である。

・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¹⁴⁹⁾。

・Hamaguchi ら¹⁵⁰⁾は77例の皮膚筋炎を解析し、CADM で高率に検出される抗 MDA5 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。同様に、Cao ら¹⁵¹⁾は抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎では12/15（80%）、抗 MDA5 抗体陰性皮膚筋炎

では4/49（8.2%）と報告しており、Koga ら¹⁵²⁾は抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎では10/17（59%）、抗 MDA5 抗体陰性皮膚筋炎では7/62（12%）と報告している。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 TIF-1 γ 抗体、抗 Mi-2 抗体を検査するとよい。

・Ishigaki ら¹⁵³⁾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ともなった皮膚筋炎患者に皮膚潰瘍が合併しやすく、潰瘍をともなわない患者と比較して有意に予後不良と報告している。

文献

- 149) Ideura G, Hanaoka M, Koizumi T, et al: Interstitial lung disease associated with amyopathic dermatomyositis: review of 18 cases, *Respir Med*, 2007; 101: 1406-1411.
- 150) 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, *Arch Dermatol*, 2011; 147: 391-398.
- 151) 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 Res (Hoboken)*, 2012; 64: 1602-1610.
- 152) 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 (Oxford)*, 2012; 51: 1278-1284.
- 153) 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, *Rheumatol Int*, 2013; 33: 2381-2389.

4.3 皮膚筋炎にともなう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。

・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¹⁵⁴⁾。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¹⁵⁵⁾。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¹⁵⁶⁾。

・皮膚石灰沈着の分類¹⁵⁷⁾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カルシウム結合アミノ酸や 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¹⁵⁸⁾。

・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、血中カルシウム・リン濃度、副甲状腺ホルモン(PTH)の測定が必要である。しかしながら、近年の報告では全身性強皮症患者の肢端骨融解症と皮下石灰沈着との間には、指尖潰瘍などとともに正の相関が認められており^{159,160)}、また、その石灰沈着とPTHとの相関を指摘する報告¹⁶¹⁾もあることから、PTH値の解釈には注意が必要である。

・小児皮膚筋炎にともなう石灰沈着をBlaneら¹⁶²⁾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。

・石灰沈着はX線撮影の際に偶然に見られることも多い。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¹⁵⁷⁾。

文献

- 154) Allanore Y, Feydy A, Serra-Tosio G, et al: Usefulness of multidetector computed tomography to assess calcinosis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2008; 35: 2274-2275.
- 155) Alpoz E, Cankaya H, Guneri P: Facial subcutaneous calcinosis and mandibular resorption in systemic sclerosis: a case report, *Dentomaxillofac Radiol*, 2007; 36: 172-174.
- 156) Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, et al: Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification, *J Pediatr*, 1983; 103: 882-888.
- 157) Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, et al: Calcinosis in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheum*, 2005; 34: 805-812.
- 158) Lian JB, Skinner M, Glimcher MJ, et al: The presence of g-carboxyglutamic acid in the proteins associated with ectopic calcification, *Biochem Biophys Res Commun*, 1976; 73: 349-355.
- 159) Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al: Radiological hand involvement in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1088-1092.
- 160) Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, et al: Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis, *J Rheumatol*, 2008; 35: 2201-2205.
- 161) 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.
- 162) Blane CE, White SJ, Braunstein EM, et al: Patterns of calcification in childhood dermatomyositis, *Am J Roentgenol*, 1984; 142: 397-400.

4.4 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全身投与が選択される。ステロイド治療に反応しない場合は、シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン等の免疫抑制薬の全身投与を検討する。

・皮膚筋炎の約9%に脂肪織炎を認めるとされている。Douvoyiannisら¹⁶³⁾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。膜嚢胞性変化をともなった場合には、間質性肺疾患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^{164,165)}。また、脂肪織の膜嚢胞性変化と間質性肺疾患は、病理学的に微小血管の傷害によるものであると考えられている¹⁶⁶⁾。

・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^{163,167)}。Douvoyiannisら¹⁶³⁾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¹⁶⁷⁾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。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、膜嚢胞性変化をともなう症例や間質性肺疾患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 (~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¹⁶³⁾。

・また、これらの免疫抑制治療に反応しなかった2症

例に対し、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症例報告^{168, 169)}がある。

・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

- 163) Douvoyiannis M, Litman N, Dulau A, et al: Panniculitis, infection, and dermatomyositis: case and literature review, *Clin Rheumatol*, 2009; 28: S57-63.
- 164) Raimer SS, Solomon AR, Daniels JC: Polymyositis presenting with panniculitis, *J Am Acad Dermatol*, 1985; 13: 366-369.
- 165) 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.
- 166) 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.
- 167) 藤沢智美, 山中新也, 小田真喜子ほか: 脂肪織炎で発症した皮膚筋炎の1例, *日皮会誌*, 2005; 115: 1189-1193.
- 168) Chao YY, Yang LJ: Dermatomyositis presenting as panniculitis, *Int J Dermatol*, 2000; 39: 141-144.
- 169) Sabroe RA, Wallington TB, Kennedy CT: Dermatomyositis treated with high-dose intravenous immunoglobulins and associated with panniculitis, *Clin Exp Dermatol*, 1995; 20: 164-167.

解説5 血管炎による皮膚潰瘍に対する治療

5.1 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ある。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、安易に行うべきではない。

・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 を施行した報告でも軽快例は少ない¹⁷⁰⁾。

・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では、奏効せずに最終的に骨切断を要した¹⁷¹⁾。

・血管炎潰瘍に対して保存的治療を継続することでほとんどの症例に上皮化が得られた報告¹⁷²⁾がある。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。広範囲の壊瘍などにより骨切断/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

- 170) 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 (Oxford)*, 2001; 40: 816-820.
- 171) 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.
- 172) 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.

解説6 関節リウマチにともなう皮膚潰瘍の診断と治療

6.1 TNF-α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-α阻害薬を中止し他剤への変更を検討することを考慮する。

・リウマトイド血管炎の発症と TNF-α 阻害薬の関係については、コホート研究が1編¹⁷³⁾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-α 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-α 阻害薬の使用の有無を調べ、本剤の使用が発症・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-α 阻害薬が広く使用されるようになり、関節リウマチを始めとした多くの自己免疫疾患の治療における有用性が確立された。その一方で、同薬の副作用についても多くの報告が蓄積されて来ている。代表的なものとしては重症感染症、結核を始めとする日和見感染症、脱髄性疾患、リンパ球増殖性疾患などがあるが、最近になり同薬使用後に血管炎、全身性エリテマトーデス、間質性肺疾患などの自己免疫疾患を発症した患者の報告が増えてきている。

・1999年に Brion ら¹⁷⁴⁾によって、TNF-α 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^{175~180)}が相次ぎ、TNF-α 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- α 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- α 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- α 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- α 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, et al: Dermatological conditions during TNF- α -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Arthritis Res Ther*, 2005; 7: R666-676.
- 174) Brion PH, Mittal-Henkle A, Kalunian KC: Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med*, 1999; 131: 634.
- 175) Galaria NA, Werth VP, Schumacher HR: Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept, *J Rheumatol*, 2000; 27: 2041-2043.
- 176) Cunnane G, Warnock M, Fye KH, et al: Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2002; 47: 445-449.
- 177) McCain ME, Quinet RJ, Davis WE: Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis, *Rheumatology (Oxford)*, 2002; 41: 116-117.
- 178) Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, et al: Anti-tumor necrosis factor- α therapy-induced vasculitis: case series, *J Rheumatol*, 2002; 30: 2287-2291.
- 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.
- 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.
- 181) Richette P, Dieudé P, Damiano J, et al: Sensory neuropathy revealing necrotizing vasculitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis, *J Rheumatol*, 2004; 31: 2079-2081.
- 182) ten Tusscher MP, Jacobs PJ, Busch MJ, et al: Bilateral anterior optic neuropathy and the use of infliximab, *BMJ*, 2003; 326: 579.
- 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.
- 184) Doulton TW, Tucker B, Reardon J, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis, *Clin Nephrol*, 2004; 62: 234-238.
- 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.
- 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.

6.2 関節リウマチにともな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・抗血小板薬の使用を考慮する。

・Chen ら¹⁸⁷⁾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傷害を生じること、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¹⁸⁸⁾、Fitzgerald ら¹⁸⁹⁾は、関節リウマチ患者の健常に見える皮膚でも、約 30%に病理組織学的に血管炎が認められることを報告している。このような異常は血管炎性および非血管炎性に関わらず、潰瘍の治癒期において血行障害の原因となり、創傷治癒を妨げている可能性があり、他の膠原病にともな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も用いて良いと考える。

文献

- 187) Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, et al: Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 905-913.
- 188) Westedt ML, Meijer CJ, Vermeer BJ, et al: Rheumatoid arthritis-the clinical significance of histo- and immunopathological abnormalities in normal skin, *J Rheumatol*, 1984; 11: 448-453.
- 189) Fitzgerald OM, Barnes L, Woods R, et al: Direct immunofluorescence of normal skin in rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol*, 1985; 24: 340-345.

解説7 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の診断と治療

7.1 抗リン脂質抗体症候群にともなう静脈血栓症による皮膚潰瘍を生じたことのある症例では、その予防にワルファリンの効果が期待できる。一方、これまでに皮膚潰瘍を生じたことのない症例では、ワルファリンが予防の選択肢となる。

・静脈血栓症の二次予防として、これまで症例集積研究^{190,191)}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、中等度のPT-INR (2.0~3.0) の治療を受けた患者では3.4%であった¹⁹²⁾。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¹⁹³⁾。これら2つのランダム化比較試験のメタアナリシス¹⁹⁴⁾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。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^{194~196)}。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。

・血栓塞栓症の治療および再発抑制に対する直接経口抗凝固薬 (Direct Oral Anticoagulants : DOAC) の効果については、3編のRCT^{197~199)} (対象薬はすべてリバーロキサバン) がある。静脈血栓症の既往があるAPS患者では、リバーロキサバンはワルファリンと比較して血栓症再発はやや多い傾向にあり、抗リン脂質抗体3種類すべてが陽性の患者ではさらに多かった。2019年の欧州リウマチ学会ガイドライン²⁰⁰⁾においては、抗リン脂質抗体3種類すべてが陽性のAPS患者ではリバーロキサバンの使用は避け、ビタミンK拮抗薬を高用量で使用しても治療強度 (PT-INR 2.0~3.0) を達成できない場合やビタミンK拮抗薬の使用が禁忌に相当する場合に適用を考慮すると記載されている。

文献

- 190) Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients, *Ann Intern Med*, 1992; 117: 303-308.
- 191) 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.
- 192) 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.
- 193) 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.
- 194) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW: Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review, *JAMA*, 2006; 295: 1050-1057.
- 195) 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.
- 196) Erkan D, Lockshin MD: New treatments for antiphospholipid syndrome, *Rheum Dis Clin North Am*, 2006; 32: 129-148.
- 197) Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al: Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial, *Lancet Haematol*, 2016; 3: e426-436.
- 198) Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al: Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome, *Blood*, 2018; 132: 1365-1371.

199) Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al: Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial, *Ann Intern Med*, 2019; 171: 685-694.

200) Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al: EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults, *Ann Rheum Dis*, 2019; 78: 1296-1304.

7.2 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防について、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が選択肢となる。

・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²⁰¹⁾とこれまで考えられてきたが、2007年 Erkan²⁰²⁾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。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効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²⁰²⁾もある。

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

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

文献

201) Alarcon-Segovia D, Boffa MC, Branch W, et al: Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report, *Lupus*, 2003; 12: 499-503.

202) Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al: Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 2382-2391.

7.3 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍の予防のため、抗凝固薬の持続的な投与が選択肢となる。

・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¹⁹¹⁾とされる。

・有意差はみ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²⁰³⁾もある。

・上記より持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

203) 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.

7.4 抗リン脂質抗体症候群にともなう皮膚潰瘍に対して、広汎な皮膚壊死や指端壊死をとともな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。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。

・指尖壊死、広汎な皮膚壊死、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、他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¹³⁾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。

・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²⁰⁴⁾のが一般的である。

・劇症型抗リン脂質抗体症候群の急性期以降では、

ワルファリンを中心とした抗凝固薬と症例によっては抗血小板薬併用による継続的な二次血栓予防が必要である。

・ワルファリンや抗血小板薬の併用においても過凝固状態が改善されない例では、病因と考えられている抗リン脂質抗体自体を減少させる目的で、免疫グロブリン大量静注療法²⁰⁵⁾やリツキシマブ投与²⁰⁶⁾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²⁰⁷⁾。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つた。

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

204) Thornsberry LA, LoSicco KI, English JC 3rd: The skin and hypercoagulable states, J Am Acad Dermatol. 2013; 69: 450-462.
 205) Konova E: Intravenous immunoglobulin therapy in antiphospholipid syndrome, Clin Rev Allergy Immunol. 2005; 29: 229-236.
 206) Kumar D, Roubey RA: Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome, Curr Rheumatol Rep. 2010; 12: 40-44.
 207) 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.

第6章 各CQ システマティックレビューの詳細

CQ1 全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍の予防および治療に有効な薬剤はあるか？

予防

推奨度	推奨文
ボセンタン：強い推奨, PDE5 阻害薬：弱い推奨	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してボセンタンを予防投与することを推奨する。全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対して PDE5 阻害薬（シルデナフィル・タダラフィル）を予防投与することを提案する。

治療

推奨度	推奨文
ボセンタン：弱い推奨, PDE5 阻害薬：弱い推奨	全身性強皮症にともなう皮膚潰瘍に対してボセンタン、PDE5 阻害薬（シルデナフィル・タダラフィル）による治療を行うことを提案する。

文献検索 日本医学図書館協会への依頼とハンドサーチによる検索を併用した。（検索式、検索結果は Supplement Materials 参照）

使用したデータベース：PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌

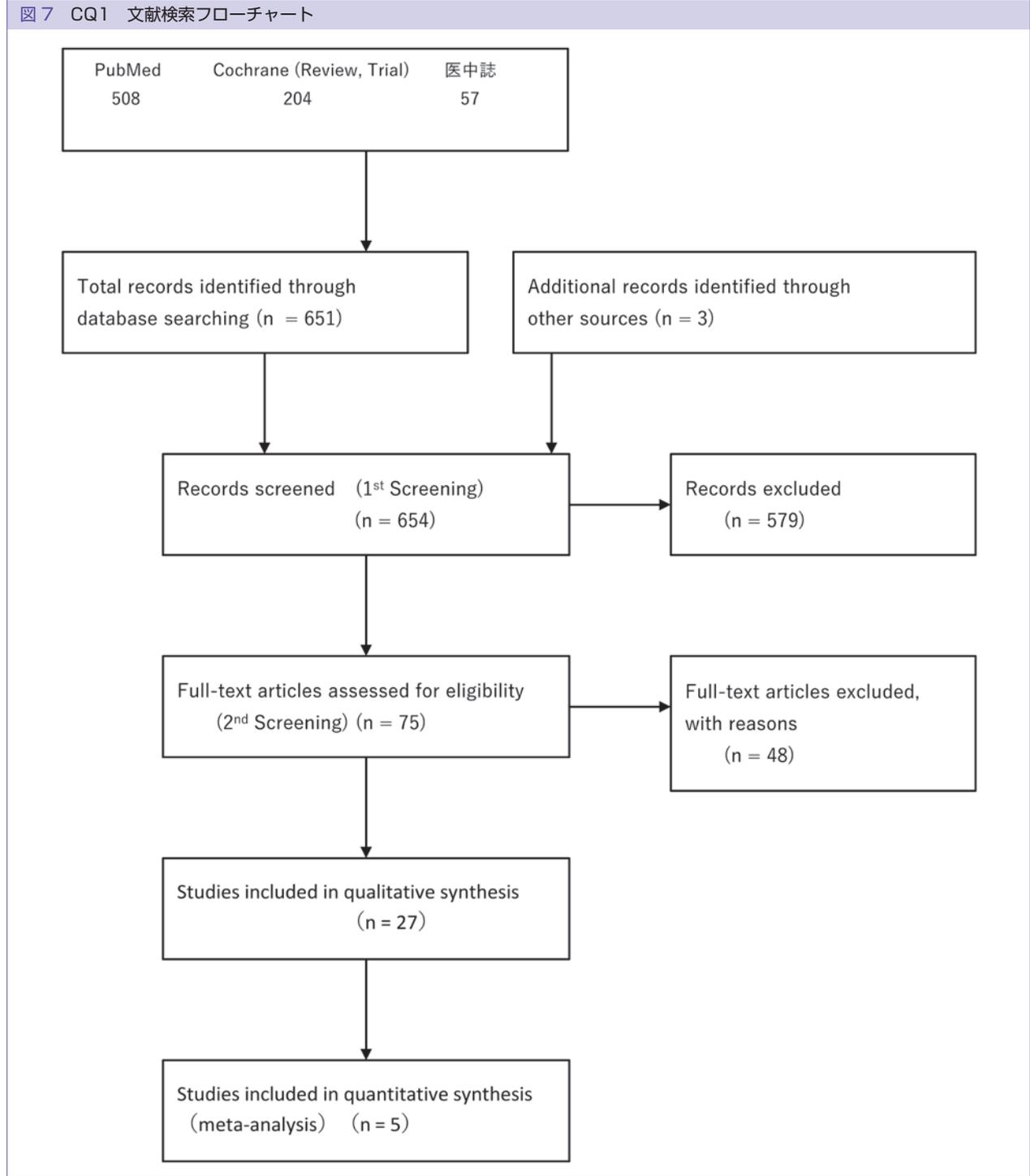
検索期間：1980年1月から2020年12月まで

結果：検索の結果、PubMed 508件、Cochrane Database of Systematic Reviews 204件、医学中央雑誌 57件がヒットし、重複論文を除いた 651 件および論文中の引用文献から追加された 3 件を加えた 654 件が対象となった。

アウトカム システマティック・レビューチームで検討の結果、全身性強皮症（dcSSc, lcSSc）を含む対

象者を無作為に割付し、①新規潰瘍の発症予防（新規潰瘍発症リスク、新規潰瘍発症人数、新規平均潰瘍数）：アウトカムの重要性 5、②既存の潰瘍治癒（潰瘍数、平均潰瘍数、潰瘍治癒 [改善] した人数、治癒 [改善] した潰瘍数）：アウトカムの重要性 6 の 2 項目を採用した。アウトカムの重要性はガイドライン作成委員全員の合議により決定した（いずれも一致率 100%）。

文献スクリーニング 一次スクリーニングを行い上記アウトカムの記載のある 75 件が選ばれ、二次スクリーニングでランダム化比較試験をのみを拾い上げることで 27 件が残った。最終的に皮膚潰瘍の治療に関する記載があり、かつ関係の無い論文を落とすことで 5 編の論文が残った。この 5 編を解析に用いることにした。



文献検索フローチャートを示す（図7）。

個々の文献に対する評価 二次スクリーニングで選出された27件のランダム化比較試験に対し、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3に基づいて選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアスの評価を行った。

アウトカムの評価 PDE5阻害薬については皮膚潰瘍の治癒および新規皮膚潰瘍の発症の2項目に関してメタアナリシスを行った。アウトカムの評価は、Review Manager 5.4を用いてそれぞれのアウトカムに対する効果指標統合値、95%信頼区間を算出した。

図8 CQ1 PDE5阻害薬（アウトカム：皮膚潰瘍の治癒） フォレストプロット

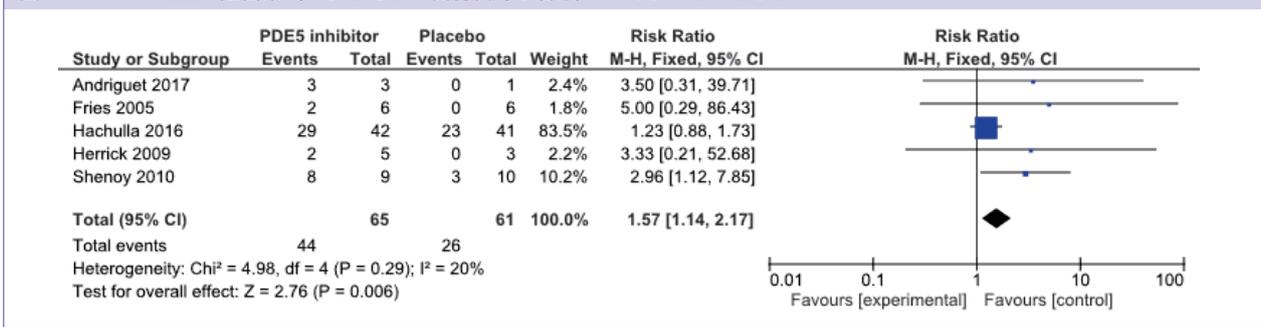


図9 CQ1 PDE5阻害薬（アウトカム：新規皮膚潰瘍の発症） フォレストプロット



図10 CQ1 ボセンタン エビデンス総体

【ボセンタン エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防および治療に有効な薬剤はあるか？
対象	全身性強皮症患者
介入	Bosentan 経口 125-250mg/日
対照	プラセボ

※バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は「高 (+2)」、「中/疑い (-1)」、「低 (0)」の3段階。
まとめは「高 (+2)」、「中 (-1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
※上昇要因
各項目の評価は「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階。
まとめは「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	研究デザイン	ク・バイアス	非一貫性	不精確性	非直接性	バイアスその他(出版)	観察研究(観察研究)	リスク人数 (アウトカム率)				効果指標 (種別)	効果指標 (標準誤差)	95%信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント			
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分子									
新規潰瘍発症人数	RCT/2	0	0	0	0	0		132	89	67.4	173	108	62.4	RR	0.925	0.78-1.09	A	6	有意差なし。	
潰瘍治癒人数	RCT/2	0	0	0	0	0		113	53	46.9	146	71	48.6	RR	1.0368312	0.80-1.34	A	6	有意差なし。	
平均新規潰瘍	RCT/2	0	0	0	0	0		2.7(n=43)	SDいずれも不明	NA	1.4(n=78)	SDいずれも不明	NA				A	6	p=0.0083とp=0.04	
Korn, 2004, Matucchi, 2011																				新規潰瘍発症人数 (16週、24週)
Korn, 2004, Matucchi, 2011																				潰瘍治癒人数 (16週、24週)
Korn, 2004, Matucchi, 2011									SDは棒グラフのみで不明			SDは棒グラフのみで不明								平均新規潰瘍 (16週、24週)

結果

皮膚潰瘍の治癒：効果指標統合値 1.57, 95%信頼区間 1.14~2.17, エビデンス総体の強さ B (中)

新規皮膚潰瘍の発症：効果指標統合値 0.44, 95%信頼区間 0.22~0.89, エビデンス総体の強さ B (中)

各アウトカムのフォレストプロット, エビデンス総体を示す (図8~11). (評価シートは Supplement

Materials 参照)

これらの結果を基に, 結果のまとめ (SoF) を作成し, パネル会議に提示した。

図 11 CQ1 PDE5 阻害薬 エビデンス総体

【PDES エビデンス総体】		*バイアスリスク、非盲検性 各ドメインの評価は「高 (-2)」、「中/疑い (-1)」、「低 (0)」の3段階。 まとめは「高 (-2)」、「中 (-1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 ** 上昇要因 各項目の評価は「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階。 まとめは「高 (+2)」、「中 (+1)」、「低 (0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。 アウトカムごとに別紙にまとめる。																				
診療ガイドライン	全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防および治療に有効な薬剤はあるか？																					
対象	全身性強皮症患者																					
介入	PDE5阻害剤 (Sildenafil or Tadalafil)																					
対照	プラゼボ																					
エビデンス総体		リスク人数 (アウトカム率)												効果指標 (標準)	効果指標 統合	95% 信頼区間	の強さ	エビデンス	重要性	コメント		
アウトカム	研究数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	イアその他 (出版バイアスなど)	(観察研究)	上昇要因	対照群 母数	対照群 分子	(%)	介入群 母数	介入群 分子	(%)							
潰瘍治療した人数: (12週, 4週, 8週, 4週, 6週)	RCT/5		-1	0	-1	0	0			61	26	42.6	65	44	67.7	RR	1.58	1.13-2.22	B	8		
新規潰瘍発症人数: (12週, 6週)	RCT/2		0	0	-1	0	0			65	20	30.8	66	9	13.6	OR	0.44	0.22-0.90	C	8	p=0.01 (Hachulla)	
Hachulla, 2016, Fries, 2005, Andriqueti, 2017, Herrick 2009, Shenoy, 2010		実行バイアス: 盲検化 (Andriqueti), 不明 (Herrick)	不明 (Herrick)	不明 (Herrick)	不明 (Herrick)	不明 (Herrick)						NUBの変化 (Hachulla)			NUBの変化 (Hachulla)							sildenafil: 経口 60mg/日 12週間 (Hachulla), sildenafil: 経口 100mg/日 4週間 (Fries), sildenafil: 経口 100mg/日, 8週間 (Andriqueti), sildenafil, 量不明 4週間 (Herrick), Tadalafil: 経口 20mg/日 6週間 クロスオーバー (Shenoy)
Hachulla, 2016, Shenoy, 2010						サンプルサイズ (Shenoy)																sildenafil: 経口 60mg/日 (Hachulla), tadalafil: 経口 20mg/日 6週間 クロスオーバー (Shenoy)

CQ2 膠原病の皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？

推奨度	推奨文
すべて弱い推奨	膠原病にともなう皮膚石灰沈着に対してワルファリン、塩酸ジルチアゼム、コルヒチン、ビスフォスフォネート製剤、外科的切除による治療を行うことを提案する。全身性強皮症にともなう皮膚石灰沈着症に対してリツキシマブによる治療を行うことを提案する。皮膚筋炎にともなう皮膚石灰沈着症に対してリツキシマブによる治療を行わないことを提案する。

文献検索 日本医学図書館協会への依頼とハンドサーチによる検索を併用した。(検索式, 検索結果は Supplement Materials 参照)

使用したデータベース: PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌

検索期間: 1980年1月から2020年12月まで

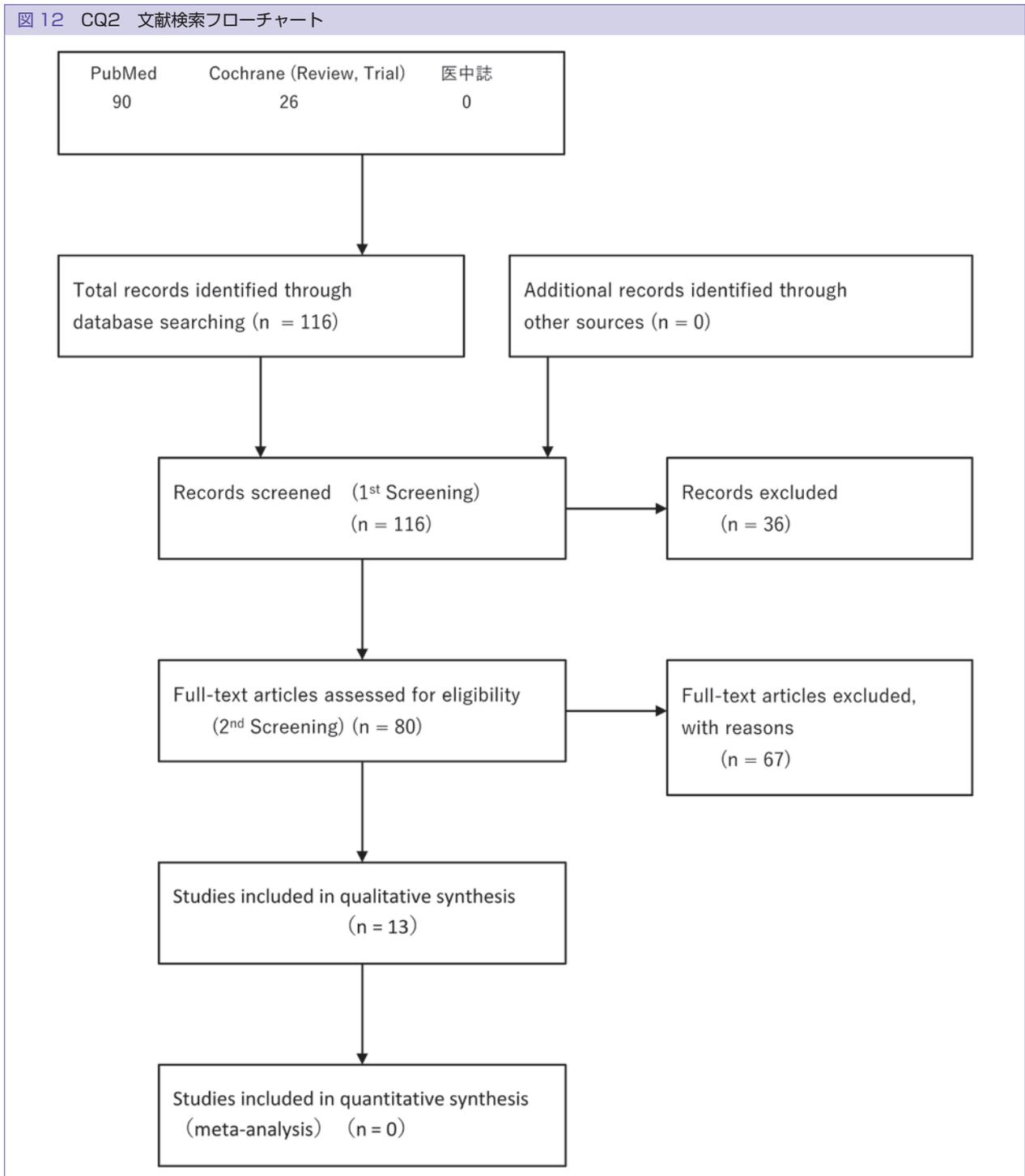
結果: 検索の結果, PubMed 90件, Cochrane Database of Systematic Reviews 26件, 医学中央雑誌0件がヒットし, 重複論文を除いた113件が対象となった。

アウトカム システマティック・レビューチームで

検討の結果, 皮膚石灰沈着の縮小: アウトカムの重要性6, 皮膚石灰沈着の抑制: アウトカムの重要性5, QOLの改善: アウトカムの重要性6, 治療による合併症: アウトカムの重要性5を採用した。アウトカムの重要性はガイドライン作成委員全員の合議により決定した(いずれも一致率100%)。

文献スクリーニング 一次スクリーニングを行い上記アウトカムの記載のある80件が選ばれた。このうち, 二次スクリーニングで13件が残った。最終的に全身性強皮症あるいは皮膚筋炎にともなう石灰沈着に関

図 12 CQ2 文献検索フローチャート



する13編の論文が残った。文献検索フローチャートを示す（図12）。

個々の文献に対する評価 二次スクリーニングで選出された2件のランダム化比較試験に対し、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3に基づいて選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例

減少バイアス、その他のバイアスの評価を行った。

アウトカムの評価 今回抽出したランダム化比較試験2編は、1編は膠原病（皮膚筋炎、全身性強皮症）にともなう石灰沈着に対するワルファリンの効果について検討した文献である。ワルファリン投与群が3例、ワルファリン非投与群が4例と対象が非常に限られて

図 13 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	2	膠原病に伴う反流石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
P	膠原病に伴う皮膚石灰沈着	
I	ワルファリン	
C	なし	
臨床的文献	治療	
01	反流石灰沈着の縮小	
非直接性のまとめ	Bergerら(1987)のランダム化比較試験では、皮膚石灰沈着の減少のみでなく、尿中γ-carboxyglutamic acid 濃度の低下や全身シリンチでの1c-99m diphosphateの皮トへの取り込み減少も評価指標として用いているため、「中(-1)」とした。	
バイアスリスクのまとめ	反流石灰沈着の大きさや治療開始時の皮膚石灰沈着の罹病期間にばらつきが大きい、併用薬に関する記載がない、ことから「中(2)」とした。	
非一貫性その他のまとめ	反流石灰沈着の重症度評価、治療期間が文献間で異なることから「高(-2)」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD(とても弱い)と判定した。	
02	皮膚石灰沈着の抑制	
非直接性のまとめ	Bergerら(1987)のランダム化比較試験では、尿中γ-carboxyglutamic acid 濃度の低下や全身シリンチでの1c-99m diphosphateの皮下への取り込み減少をもって石灰沈着の抑制としているため、「中(1)」とした。	
バイアスリスクのまとめ	皮膚石灰沈着の大きさや治療開始時の反流石灰沈着の罹病期間にばらつきが大きい、併用薬に関する記載がない、ことから「高(-2)」とした。	
非一貫性その他のまとめ	皮膚石灰沈着の重症度評価、治療期間が文献間で異なることから「高(-2)」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD(とても弱い)と判定した。	
04	治療による合併症	
非直接性のまとめ	「治療の合併症」は「出血時間」、「プロトロンビン時間」、「出血傾向」について記載があり、これらを評価した。「低(0)」とした。	
バイアスリスクのまとめ	治療期間にばらつきがある、併用薬に関する記載がない、ことから「高(-2)」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Bergerら(1987)は「出血時間」、「プロトロンビン時間」を、Cukiermanら(2004)は「出血傾向」を評価していた。Lassouedら(1988)は記載がなかった。「高(2)」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さはD(とても弱い)と判定した。	

図 14 SR-9 定性的システマティックレビュー

COQ	2	膠原病に伴う皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
P	膠原病に伴う皮膚石灰沈着	
I	ジルチアゼム	
C	なし	
臨床的文献	治療	
01	皮膚石灰沈着の縮小	
非直接性のまとめ	Fredriら（2017）では、治療効果指標に評価者の判断に加え、患者の主観的評価も含めているため、「中（-1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Jiangら（2021）では5例中4例が膠原病の背景のない皮膚石灰化（特発性皮膚石灰化）であるため、「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Balinら（2012）とJiangら（2021）では、complete remissionとpartial responseの定義が異なるため、「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	

いる。もう1編は、皮膚筋炎患者120例（成人72例（石灰沈着7例）、若年例48例（石灰沈着22例）に対するリツキシマブの効果について検討した文献である。石灰沈着を副次評価項目として評価しているが、無効であった。その他の文献では、統計学的検討はなされておらず、メタアナリシスは行っていない。

結果 今回のスクリーニングにて抽出した文献では、メタアナリシスを行うことが困難であった。解説

文の作成に当たって、記述研究を含めて過去の文献を幅広く取り入れ、皮膚筋炎および全身性強皮症にともなう石灰沈着に有効な可能性のある薬剤を定性的に評価することとなった（図13～19）。

これらの結果を基に、結果のまとめ（SoF）を作成し、パネル会議に提示した。

図 15 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	2	膠原病に伴う皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
P	膠原病に伴う皮膚石灰沈着	
I	コルヒチン	
C	なし	
臨床的文献	治療	
01	皮膚石灰沈着の縮小	
非直接性のまとめ	Fredriら（2017）では、治療効果指標に評価者の判断に加えて、患者の主観的評価も含めているため、「+（-1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	併用薬や治療期間が異なるため、「高（2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Fredriら（2017）とBalinら（2012）では、評価指標の定義が異なるため、「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	

図 16 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	2	膠原病に伴う皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
P	膠原病に伴う皮膚石灰沈着	
I	ビスノオスノネート	
C	なし	
臨床的文献	治療	
01	皮膚石灰沈着の縮小	
非直接性のまとめ	Jiangら（2021）の後方視的研究において、8例全例にステロイドが投与されており、ビスノオスノネート製剤単剤での効果の評価はされていない。「中（-1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Jiangら（2021）の後方視的研究において、種々の症例で治療期間が異なる。「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Jiangら（2021）の後方視的研究において、バミドロネート7例、アムロジピン1例と使用している薬剤に一貫性がない。「中（-1）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	

図 17 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	?	膠原病に伴う皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
P	膠原病に伴う皮膚石灰沈着	
I	外科的切除	
C	なし	
臨床的文献	治療	
01	皮膚石灰沈着の縮小	
非直接性のまとめ	Fredriら（2017）では6例中3例に再発が認められているが、各症例における術後併用療法について記載がない。Bogochら（2005）の症例集積研究では、治療効果の評価方法が定義されていない。「高（-2）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Fredriら（2017）では手術適用となった皮膚石灰沈着病変に関する詳細な記載がなく、再発例と非再発例の間で術前比較が困難である。「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Bogochら（2005）の症例集積研究では、外科的切除、炭酸ガスレーザー、高圧水射流が使用されており、治療方法が定まらない。また、治療効果の評価方法が定義されていない。Fredriら（2017）とBalinら（2012）では、治療効果の評価指標の定義が異なる。「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	
03	QOLの改善	
非直接性のまとめ	Bogochら（2005）では、外科的切除は中等度の痛み・機能の改善を認めたとしているが、その他のQOL指標に関する評価は行われていない。「中（-1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Bogochら（2005）では、外科的切除は中等度の痛み・機能の改善を認めたとしているが、手術部位や術式の詳細は不明である。「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	QOL評価が行われているのは、3文献中1文献のみであった。「高（2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	
04	治療による合併症	
非直接性のまとめ	Bogochら（2005）はSSc患者の手に対して行われた外科的手術に関して、治療による合併症を検討している。「低（0）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Bogochら（2005）はSSc患者の手に対して行われた外科的手術に関して治療の合併症を評価しているが、手術部位や術式は不明である。「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	術後合併症について詳細な記載があるのは、3文献中1文献のみであった。「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	

図 18 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	2	膠原病に伴う皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
P	SScに伴う皮膚石灰沈着	
I	リツキシマブ	
C	なし	
臨床的文脈	治療	
01	皮膚石灰沈着の縮小	
非直接性のまとめ	Narvaezら（2019）では8例全例でジルチアゼムを引用、4例がコルヒチンを併用しており、リツキシマブ投与時にメチルプレドニゾン100mgも併用している。評価項目の臨床指標として自覚症状が含まれている。「高（2）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Moazedi-Fuerstら（2015）は後方視的研究で、皮膚石灰沈着の評価基準が明記されておらず、併用薬剤の詳細な記載もない。Narvaezら（2019）では患者の評価項目の臨床指標として自覚症状が含まれている。Giuggioliら（2015）では皮膚石灰沈着の評価指標が記載されていない。「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	各文献において、併用療法および皮膚石灰沈着の評価指標が一定しない。「高（-?）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	
04	治療による合併症	
非直接性のまとめ	Narvaezら（2019）では感染症に対する安全性評価が行われている。「低（0）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	文献によりリツキシマブの投与方法が異なる。いずれも後ろ向き観察研究であり、個々の症例で投与回数に違いがある。「高（2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Narvaezら（2019）では安全性評価が行われているが、Moazedi-Fuerstら（2015）とGiuggioliら（2015）には記載がない。「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	

図 19 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	2	膠原病に伴う皮膚石灰沈着に対して有効な治療はあるか？
P	皮膚筋炎に伴う皮膚石灰沈着	
I	リツキシマブ	
C	なし	
臨床的文脈	治療	
01	皮膚石灰沈着の縮小	
非直接性のまとめ	Aggarwalら（2017）ではステロイドや各種免疫抑制薬が併用されており、リツキシマブの直接的な効果の評価ではない。Bader-Meunierら（2011）ではステロイド、免疫抑制薬、血漿交換療法などが併用されており、リツキシマブ単独の治療の評価ではない。Fredriら（2017）ではステロイドが投与されており、免疫抑制薬の併用については詳細な記載はない。「高（-2）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	文献によりリツキシマブの投与方法が異なる。Bader-Meunierら（2011）とFredriら（2017）は後ろ向き観察研究であり、個々の症例で投与回数に違いがある。「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Fredriら（2017）では皮膚石灰沈着の詳細な評価方法の記載があるが、Aggarwalら（2017）とBader-Meunierら（2011）では評価方法の詳細な記載がない。「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	
04	治療による合併症	
非直接性のまとめ	いずれの文献においても様々な引用薬があり、リツキシマブ単独の合併症の評価は玉砕である。「高（-2）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Bader-Meunierら（2011）とFredriら（2017）ではリツキシマブの投与方法、投与回数が個々の症例で異なっている。「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	Bader-Meunierら（2011）では安全性に関する詳細な記載があるが、Fredriら（2017）とAggarwalら（2017）では安全性に関する記載はなし。「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンス総体の強さはD（とても弱い）と判定した。	

CQ3 血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？

推奨度	推奨文
ステロイド全身投与：弱い推奨	血管炎にともなう皮膚潰瘍に対し、ベースとなる薬剤として広く実臨床で使用されており、効果も認められているため、ステロイド全身投与を行うことを提案する。

文献検索 日本医学図書館協会への依頼とハンドサーチによる検索を併用した。（検索式、検索結果は

Supplement Materials 参照）

使用したデータベース：PubMed, Cochrane Data-

base of Systematic Reviews, 医学中央雑誌

検索期間：1980年1月から2020年12月まで

結果：血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療についての有用なランダム化比較試験は確認できず、検索式を幾つか変更をかけて模索し、クリオグロブリン血症性血管炎に対するリツキシマブのランダム化比較試験1件が最終的に残った。他に皮膚動脈炎に対するワルファリンの症例集積研究を1件抽出した。

アウトカム システマティック・レビューチームで検討の結果、皮膚潰瘍の改善：アウトカムの重要性6、皮膚潰瘍の再発予防：アウトカムの重要性5、QOLの改善：アウトカムの重要性6、治療による合併症：アウトカムの重要性5を採用した。アウトカムの重要性はガイドライン作成委員全員の合議により決定した（いずれも一致率100%）。

文献スクリーニング 血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療として検索を行い、Pubmed 84件、Cochrane library 67件、医中誌2件の計153件のうち、PubmedとCochrane libraryでの重複を除いて、合計146件を選び出した。検索式でヒットしなかったが有用であった論文として、クリオグロブリン血症性血管炎におけるリツキシマブのランダム化比較試験、前回のガイドラインで引用されシステマティックレビュー候補となった3件、皮膚動脈炎の新しいシステマティックレビュー論文の計5件を抽出。それら全ての論文の中から1次スクリーニングで合計11件を抽出し、2次スクリーニングで内容を検討した結果、最終的にクリオグロブリン血症性血管炎に対するリツキシマブのランダム化比較試験1件と、皮膚動脈炎に対するワルファリンの症例集積研究1件が残った。なお、血管炎にともなう皮膚潰瘍に対するステロイド全身投与の効果につき言及した論文としては、Daoudらによる皮膚動脈炎79例（うち皮膚潰瘍ありが39例）の後ろ向き研究が

あり、プレドニゾロン60～80 mg/日投与は疼痛、皮下結節、皮膚潰瘍の著明な改善との関連がみられたとの記述があるものの、具体的な有効症例数については不明のため、システマティックレビューの対象には含まなかった。文献検索フローチャートを示す（図20）。

個々の文献に対する評価 二次スクリーニングで残った1件のランダム化比較試験に対し、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3に基づいて選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアスの評価を行った。盲検化はされておらず、バイアスありと判断した。皮膚動脈炎に対するワルファリンの効果について検討した文献は、記述的研究のため評価対象外とした。

アウトカムの評価 今回抽出したランダム化比較試験は、クリオグロブリン血症性血管炎に対するリツキシマブの効果について検討した文献であり、計57例の患者を対象としているが、そのうち皮膚潰瘍を有する患者はリツキシマブ投与群で5例、リツキシマブ非投与群で2例と対象が非常に限られており、定量的解析に適さないと考えられた。

結果 今回のスクリーニングにて抽出した文献では、メタアナリシスを行うことが困難であった。また、クリオグロブリン血症性血管炎は非常に稀な疾患であり、他の血管炎の病型での薬剤の有効性が不明であったため、CQ3の解説文の作成に当たって、記述的研究を含めて過去の文献を幅広く取り入れ、血管炎にともなう皮膚潰瘍に有効な可能性のある薬剤を定性的に評価することとなった（図21, 22）。

これらの結果を基に、結果のまとめ（SoF）を作成し、パネル会議に提示した。

図 20 CQ3 文献検索フローチャート

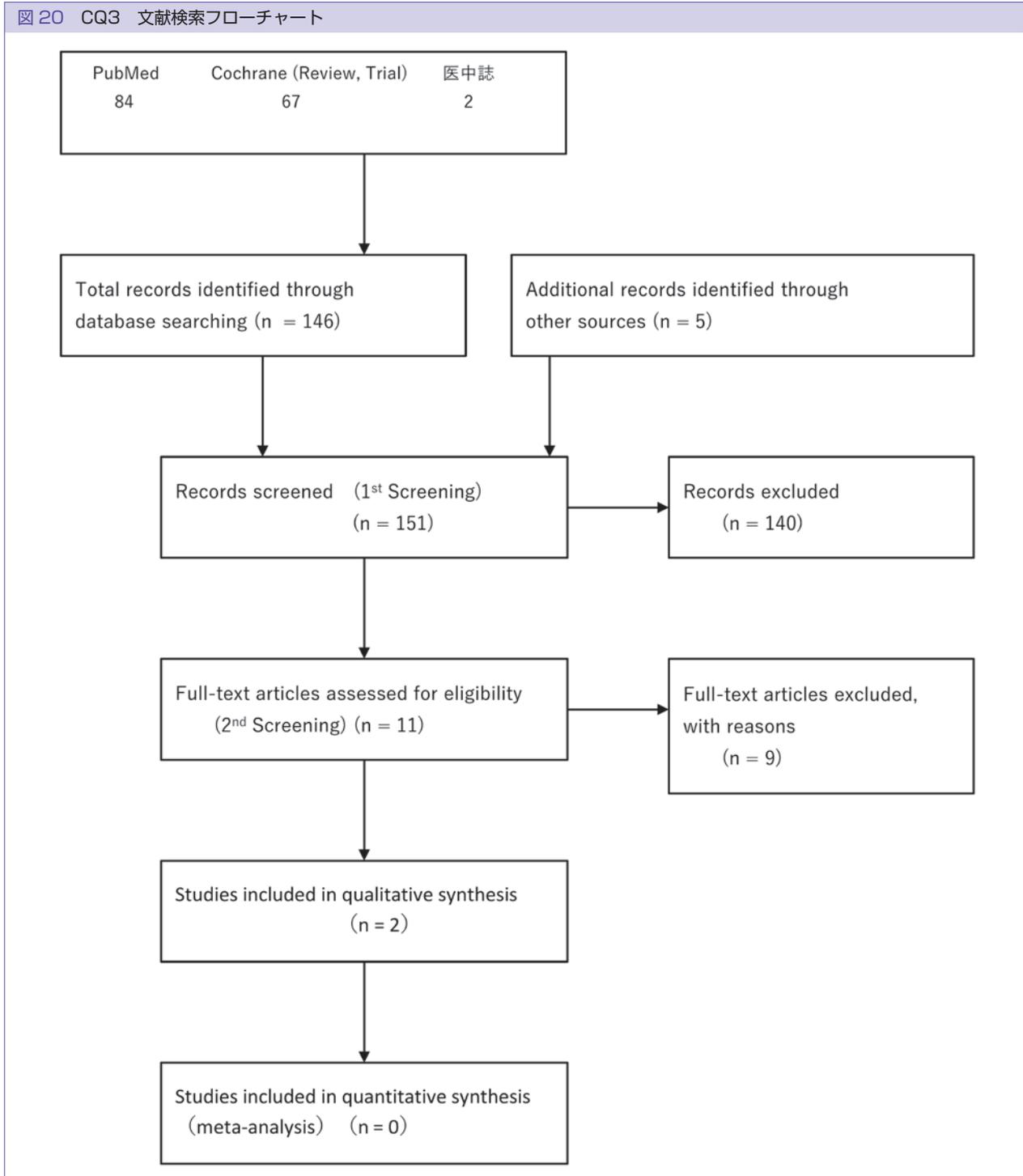


図 21 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	3	血管炎に伴う皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
P	クリオグロブリン血症性血管炎による皮膚潰瘍を有する患者	
I	リツキシマブ(RTX; 1,000mgをday 0, day 14に投与)	
C	従来の治療 (PSL、免疫抑制薬、血漿交換療法)	
臨床的文献	治療	
01	皮膚潰瘍の完全寛解	
非直接仕のまとめ	現在、日本でRTXが保険適用となっている疾患に対するRTXの投与量と異なる (250 mg/m ² ~500 mg/m ²)。また、クリオグロブリン血症性血管炎は皮膚潰瘍をきたしうる血管炎の中でも比較的稀な疾患であり、適用に限られる。	
バイアスリスクのまとめ	盲検化されていないために、RTX投与群におけるプラセボ効果や、医療提供者側からのケアに差が生じた可能性を否定できない。	
非一貫性その他のまとめ		
コメント	計57名の患者 (RTX group - 28, non-RTX group - 29)を対象としたRCTであるが、そのうち皮膚潰瘍を有する患者はRTX groupで5例, non-RTX groupで2例と対象が非常に限られており、さらに盲検化されていない。しかし、RTX group全ての患者で皮膚潰瘍が完全寛解していることは注目に値し、有効である可能性があると考えられる。	

図 22 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	3	血管炎に伴う皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
P	皮膚動脈炎	
I	ワルファリン (目標INR 3.0)	
C	なし	
臨床的文脈	治療	
01	皮膚動脈炎による下腿の諸症状の改善	
非直接性のまとめ	日本人患者を対象とした症例集積研究であり、深刻な非直接性は認められない。	
バイアスリスクのまとめ		
許しやすさその他のまとめ		
コメント	皮膚動脈炎に対してワルファリンの投与が有効であった3例の症例集積報告である。しかし、皮膚潰瘍を伴う症例は1例のみであり、CQに対するエビデンスレベルは非常に弱い。	

CQ4 リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対して有効な治療はあるか？

推奨度	推奨文
すべて弱い推奨	リウマトイド血管炎にともなう皮膚潰瘍に対してステロイドに追加して、あるいは単独でアザチオプリン、シクロホスファミド+ステロイドパルス、TNF-α阻害薬、リツキシマブ、LCAP/GCAPによる治療を行うことを提案する。

文献検索 日本医学図書館協会への依頼とハンドサーチによる検索を併用した。(検索式, 検索結果は Supplement Materials 参照)

使用したデータベース: PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌

検索期間: 1980年1月から2020年12月まで

結果: 本邦でリウマトイド血管炎に使用される薬剤(ステロイド, シクロホスファミド+ステロイドパルス, アザチオプリン, DDS, リツキシマブ, LCAP/GCAP, 生物学的製剤, メトトレキサート)について文献検索を行い、皮膚潰瘍をともなうリウマトイド血

管炎の有用性を検討し定められたPICOを満たす15文献(ランダム化比較試験2件, 非ランダム化比較試験1件, コホート研究4件, 症例集積研究8件)を採用した。

アウトカム 皮膚潰瘍の改善: アウトカムの重要性6, 皮膚潰瘍の再発予防: アウトカムの重要性5, QOLの改善: アウトカムの重要性6, 治療による合併症: アウトカムの重要性5をアウトカムとして採用した。アウトカムの重要性はガイドライン作成委員全員の合議により決定した(いずれも一致率100%)。

文献スクリーニング PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた244文献とハンドサーチで得られた68文献を併せた312文献を1次スクリーニングで採用した。なお、ハンドサーチには、日本皮膚科学会 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン（2017年）、厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性血管炎に関する調査研究 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き2020（2020年）で採用された文献を含めた。このうち2次スクリーニングに採用されたのは27文献であり、2次スクリーニングの結果、皮膚潰瘍をとまなうリウマトイド血管炎の有用性を検討し定められたPICOを満たす15文献（ランダム化比較試験2件、非ランダム化比較試験1件、コホート研究6件、症例集積研究6件）を解析に用いることにした。文献検索フローチャートを示す（図23）。

個々の文献に対する評価 対象（P）を、組織学的に血管炎を証明できた皮膚潰瘍をとまなうリウマトイド血管炎に限定した研究は無い。そのため、対象はリウマトイド血管炎であるが皮膚潰瘍が含まれていない

研究や皮膚潰瘍の原因が不明な例も多く、バイアスリスクが高い文献も多く採用されている。また、統計学的解析が行われている文献は見当たらなかった。

アウトカムの評価 アウトカムとして採用した「皮膚潰瘍の改善」、「潰瘍の再発予防」、「QOLの改善」、「治療による合併症」のうち、「潰瘍の再発予防」を検証した採用文献はなく、潰瘍の再燃で評価されていたため、非直接性はダウングレードした。「QOLの改善」は、末梢神経炎の改善、下肢切断をアウトカムとする文献でレビューした。SRチームで下肢切断術を回避した症例数をQOLの改善として評価しなおしたため、非直接性をダウングレードした。費用対効果をアウトカムとした臨床研究は採用されなかった。15文献すべてで統計学的検討はなされておらず、メタアナリシスは行っていない。

結果 今回のスクリーニングにて抽出した文献では、メタアナリシスを行うことが困難であった。解説文の作成に当たって、記述研究を含めて過去の文献を幅広く取り入れ、リウマトイド血管炎にとまなう皮膚潰瘍に有効な可能性のある薬剤を定性的に評価することとなった（図24～28）。

これらの結果を基に、結果のまとめ（SoF）を作成し、パネル会議に提示した。

図 23 CQ4 文献検索フローチャート

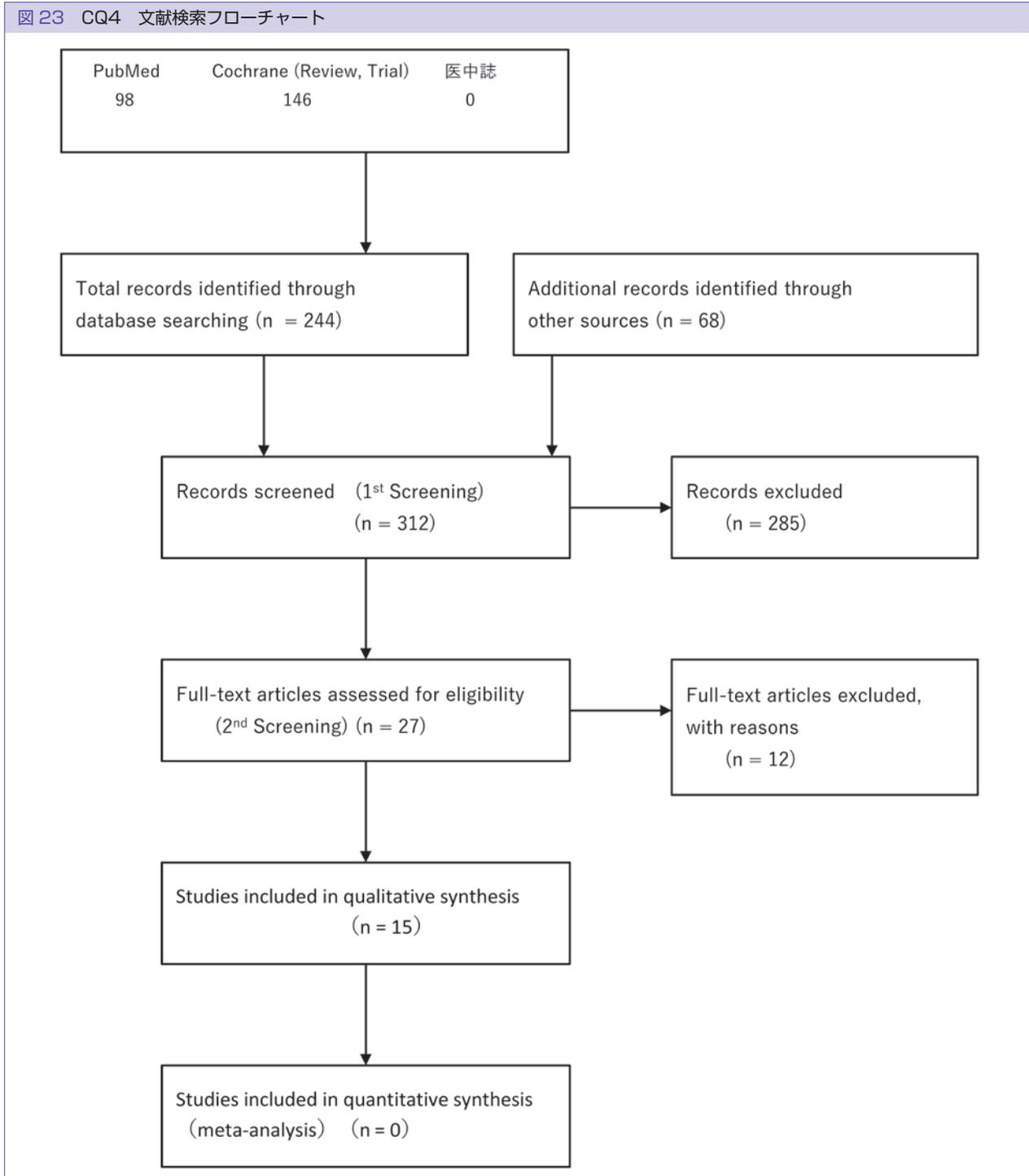


図 24 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	4	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
P	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍	
I	アリチオプリン 2mg/kg/日 or 2.5mg/kg/日 (PSL併用)	
C	なし または Inert tablet	
臨床的意味	RVに伴う皮膚潰瘍の治療に位置付けられる。	
01	皮膚潰瘍の改善	
非直接性のまとめ	対象がRVである、アウトカムが「血管炎の重症度」が「血管炎の症状的改善」であることから「高 (-2)」とした。なお評価時は、SRチームが割り出した「血管炎が改善した患者数」を用いた。	
バイアスリスクのまとめ	対象がRVであり皮膚潰瘍がない例が含まれている、1文献は非盲検でランダム化の手順が不明、もう1つは二重盲検RCTだが読録であり詳細が不明であり「中 (-2)」とした。	
非一貫性その他のまとめ	評価時期別にアウトカムの評価を行った。症例数が少ない、統計学的検討がない、誰が何をどう評価したか不明、であることから不精確性「中 (-2)」とした。	
コメント	「血管炎の改善」を「皮膚潰瘍の改善」として評価した。バイアスリスクが高くエビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	
02	潰瘍の再燃	
非直接性のまとめ	「潰瘍の再燃」は、「血管炎の再燃」と「皮膚潰瘍の悪化」で評価したので「高 (2)」とした。	
バイアスリスクのまとめ	盲検と非盲検、介入群が異なることから非一貫性を「低 (-2)」とした。症例数が少ない、統計学的検討がない、誰が何をどう評価したか不明、であることから不精確性「中 (-2)」	
非一貫性その他のまとめ	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	
03	治療による合併症	
非直接性のまとめ	アウトカムが合併症で一致しており「低 (0)」とした。	
バイアスリスクのまとめ		
非一貫性その他のまとめ		
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	

図 25 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	4	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
P	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍	
I	シクロフォスファミド（CY）+メチルプレドニゾロンパルス療法 or 経口CY	
C	従来治療群（アザアオプリン、PSL単剤、クロラムブシル、D-ペニシラミン、シクロフォスファミド単剤、プロスタグランジン阻害、メトトレキサート筋注のいずれか）or なし	
臨床的文脈	RVに伴う皮膚潰瘍の治療に位置付けられる。	
01	皮膚潰瘍の改善	
非直接性のまとめ	Scott（1984）らの介入研究は、CY単独ではなくmPSLパルスとの併用であり「中（-1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	Scott（1984）らの介入研究では、対象に皮膚潰瘍のないRVが多く含まれている、割付は医師の判断による、非ランダム化オープン試験である、の理由で「高（-2）」とした。Adel（1980）らのCYの投与開始時期、投与期間、評価時期、併用薬が症例で異なるため「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	症例数が少ない、統計学的検討がない、ことから不精確な「高（-2）」とした。特に、Adel（1980）らの症例集積報告は評価時期が症例毎で異なることもダウングレードの理由である。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
02	潰瘍の再燃	
非直接性のまとめ	「皮膚潰瘍の再燃予防」ではなく、再燃例を評価しているので	
バイアスリスクのまとめ	「高（-2）」にグレードダウンした。評価には「皮膚潰瘍の新生」も含めた。	
非一貫性その他のまとめ	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
03	QOLの改善	
非直接性のまとめ	「末梢神経炎の改善」と「下肢切断術に至った症例数」をもとに評価した。下肢切断術に至った症例数から切断術を回避できた症例数をSRチームで割り出したため「-2」にダウングレードした。	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
非一貫性その他のまとめ	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
04	治療による合併症	
非直接性のまとめ	「治療の合併症」は、「好中球減少」、「敗血症」、「死亡」について記載があり、これらを評価した。「中（-1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
非一貫性その他のまとめ	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	

図 26 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	4	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
P	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍	
I	TNF α 阻害剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）	
C	N/A	
臨床的文献	RVに伴う皮膚潰瘍の治療に位置付けられる。	
01	皮膚潰瘍の改善	
非直接性のまとめ	アウトカムはBVASだが皮膚潰瘍の改善を抽出して評価したため非直接性は「低（1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	RV以外の血管炎が多く混在、皮膚潰瘍の有無が不明、皮膚潰瘍の形成に影響する糖尿病などの除外基準の記載がない、追加治療に差がある、ことから「高（-2）」とした	
非一貫性その他のまとめ	エタネルセプトが投与されているが一貫性を損なわないと考え非一貫性は「低（0）」とした。症例数が少ない、統計学的検証がないことから不精確性「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高くエビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
02	治療による合併症	
非直接性のまとめ	「治療による合併症」は、RV患者のみ抽出することが困難でありほかの血管炎も混在していることから非直接性「高（2）」とした。	
バイアスリスクのまとめ		
非一貫性その他のまとめ		
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	

図 27 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	4	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
P	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍	
I	リッキシマブ（GCや他の免疫抑制剤の継続含む）	
C	N/A	
臨床的文脈	RVに伴う皮膚潰瘍の治療に位置付けられる。	
01	皮膚潰瘍の改善	
非直接性のまとめ	対象はリウマトイド性血管炎だが皮膚潰瘍のない症例が混在している。アウトカムの評価がBVASのみの文献もある。このことから非直接性「中（-1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	皮膚潰瘍の原因が不明な例が混在、除外基準に皮膚潰瘍に影響する糖尿病や血栓症などが含まれない、脱落例がある、ことからバイアスリスクが「高（-2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	文献で評価時期が異なり別々に評価したため非一貫性は「低（0）」。症例数が少ない、主観によるアウトカムの判定、統計学的検討がないことから不精確性「高（-2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、評価時期が異なるため文献ごとに評価せざるを得ず、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	
02	治療による合併症	
非直接性のまとめ	Assman G（2010）らの症例集積研究はPICOと合致したため非直接性「低（0）」とした。他のコホート研究2文献は上記の理由で非直接性「中（1）」とした。	
バイアスリスクのまとめ	皮膚潰瘍の原因が不明な例が混在、除外基準に皮膚潰瘍に影響する糖尿病や血栓症などが含まれない、脱落例がある、ことからバイアスリスクが「高（2）」とした。	
非一貫性その他のまとめ	症例数が少ない、主観によるアウトカムの判定、統計学的検討がないことから不精確性「高（2）」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱（C）と判定した。	

図 28 SR-9 定性的システマティックレビュー

CQ	4	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍に対して有効な薬剤はあるか？
P	リウマトイド血管炎に伴う皮膚潰瘍	
I	白血球除去療法/顆粒球除去療法 (LCAP/GCAP) (血漿交換療法+免疫抑制剤 (AZA, CYなど) を含む)	
C	N/A	
臨床的文脈	RVに伴う皮膚潰瘍の治療に位置付けられる。	
01	皮膚潰瘍の改善	
非直接性のまとめ	皮膚潰瘍のないRV患者も含む。また、Winkelstein (1984) らは、血漿交換+免疫抑制剤の効果を検証しており、介入が異なるためダウングレードして「(-1)」とした。	
バイアスリスクのまとめ	対象はRVであるが多くの皮膚潰瘍を伴う、3文献中2文献は除外基準に糖尿病や心血管障害を含んでいる、ことから「中 (-1)」とした。	
非一貫性その他のまとめ	除外基準、評価方法、評価の時期が異なるため、非一貫性は「高 (2)」とした。症例数が少ない、アウトカムが評価者の主観、統計学的検定がないことから不精確と「高 (2)」とした。	
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	
02	悪化の再燃	
非直接性のまとめ	上記に加え、「皮膚潰瘍の再燃予防」ではなく、再燃列を評価しているため非直接性は「高 (2)」にグレードダウンした。	
バイアスリスクのまとめ		
非一貫性その他のまとめ		
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	
03	QOI の改善	
非直接性のまとめ	Hidaka (1997) らの「単神経炎の改善」、Winkelstein(1984) らの「瘻管に対する切開術」で評価した。SRチームが手術を記載できる症例数で算出したため、「高 (2)」にダウングレードした。	
バイアスリスクのまとめ		
非一貫性その他のまとめ		
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	
04	治療による合併症	
非直接性のまとめ	皮膚潰瘍のないRV患者も含むため → (-1) とした。	
バイアスリスクのまとめ		
非一貫性その他のまとめ		
コメント	バイアスリスクが高く、エビデンスの強さは弱 (C) と判定した。	

創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会名簿

統括委員会

委員長：立花隆夫（星ヶ丘医療センター）

副委員長：長谷川稔（福井大学），藤本 学（大阪大学）

委員：浅野善英（東北大学），中西健史（明治国際医療大学），藤原 浩（新潟大学），前川武雄（自治医科大学附属さいたま医療センター），茂木精一郎（群馬大学），吉野雄一郎（熊本赤十字病院）

策定委員会

創傷一般

茂木精一郎（群馬大学），有馬 豪（藤田医科大学），一木稔生（九州大学），植田郁子（大阪大学），岡田克之（桐生厚生総合病院），金子 栄（益田赤十字病院），加納宏行（岐阜市民病院），倉繁祐太（倉繁皮ふ科医院），清水 晶（金沢医科大学），澄川靖之（北燈会すみかわ皮膚科アレルギークリニック），高橋秀典（福井勝山総合病院），玉城善史郎（埼玉県立小児医療センター），辻田 淳（社会保険稲築病院），徳山道生（東海大学），藤田英樹（日本大学），波部幸司（三重大学）

褥瘡

藤原 浩（新潟大学），入澤亮吉（東京医科大学），大塚正樹（中東遠総合医療センター），加古智子（三重県立総合医療センター），加持達弥（広島市立広島市民病院），門野岳史（聖マリアンナ医科大学），古賀文二（福岡大学），廣崎邦紀（北海道医療センター）

糖尿病性潰瘍・壊疽

中西健史（明治国際医療大学），池上隆太（池上皮膚科），大森 俊（小倉第一病院），加藤裕史（名古屋市立大学），小森敏史（京都府立医科大学），清水知道（東海大学），杉田和成（佐賀大学），谷崎英昭（関西医科大学），中島英貴（高知大学），林 周次郎（獨協医科大学），松尾梨沙（旭川医科大学），三井 広（山梨大学），柳澤宏人（埼玉医科大学），山口道也（山口大学），山崎 修（島根大学）

膠原病・血管炎

浅野善英（東北大学），浅井 純（京都府立医科大学），石井貴之（富山県立中央病院），岩田洋平（藤田医科大学），内山明彦（群馬大学），岡村 賢（山形大学），小

川陽一（山梨大学），岸部麻里（旭川医科大学），小池雄太（長崎大学），小寺雅也（中京病院），壽 順久（ことぶき皮ふ科クリニック），藤本徳毅（滋賀医科大学），宮城拓也（琉球大学），宮部千恵（東京女子医科大学），山口由衣（横浜市立大学），吉崎 歩（東京大学）

下腿潰瘍・下肢静脈瘤

前川武雄（自治医科大学附属さいたま医療センター），出月健夫（NTT 東日本関東病院），伊藤孝明（兵庫医科大学），太田真由美（慈恵会医科大学），坂井浩志（大阪大学），皿山泰子（神戸労災病院），田中隆光（帝京大学），新原寛之（島根大学），伏間江貴之（東京医療センター），牧野公治（熊本医療センター），八代 浩（福井県済生会病院）

熱傷

吉野雄一郎（熊本赤十字病院），天野正宏（宮崎大学），飯野志郎（福井大学），尾本陽一（おもと皮フ科），欠田成人（済生会松阪総合病院），鹿児島 浩（富山大学），齋藤 亨（山形大学），境 恵祐（国立療養所菊池恵楓園），土井直孝（土井皮フ科），橋本 彰（東北大学），林 昌浩（新中道皮ふ科クリニック），牧野雄成（熊本大学），間所直樹（東広島医療センター），三木田直哉（みきた皮ふ科），安田正人（群馬大学），山田勝裕（秋田大学）

ガイドライン統括委員会，ガイドライン策定委員会に参加する者の COI 申告基準，参加/不参加基準と開示された COI 一覧（診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（2017年3月，日本医学会，<https://jams.med.or.jp/guideline/index.html>）を元に作成）

COI 申告基準

参加者本人

1, 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額

基準額 100万円/企業/年 金額区分：① 100万円 ≤ ② 500万円 ≤ ③ 1,000万円 ≤

2, 株の保有と，その株式から得られる利益（最近1年間の本様式による利益）

基準額 100万円/企業/年 金額区分：① 100万円 ≤ ② 500万円 ≤ ③ 1,000万円 ≤

3, 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた金額

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤
② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

4, 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬

基準額 50 万円/企業/年 金額区分：① 50 万円 ≤ ② 100 万円 ≤ ③ 200 万円 ≤

5, 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料

基準額 50 万円/企業/年 金額区分：① 50 万円 ≤ ② 100 万円 ≤ ③ 200 万円 ≤

6, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究、受託研究、治験など）

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 1,000 万円 ≤ ③ 2,000 万円 ≤

7, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

8, 企業などが提供する寄付講座

企業などからの寄付講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた 100 万円以上のもの

9, その他の報酬（研究とは直接関係しない旅行、贈答品など）

基準額 5 万円/企業/年 金額区分：① 5 万円 ≤ ② 20 万円 ≤ ③ 50 万円 ≤

参加者の配偶者、1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者

1, 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

2, 株の保有と、その株式から得られる利益（最近 1 年間の本様式による利益）

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

3, 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた金額

基準額 100 万円/企業/年 金額区分：① 100 万円 ≤ ② 500 万円 ≤ ③ 1,000 万円 ≤

参加者が所属する組織・部門にかかる組織

1, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究

費（産学協同研究、受託研究、治験など）

基準額 1,000 万円/企業/年 金額区分：① 1,000 万円 ≤ ② 2,000 万円 ≤ ③ 4,000 万円 ≤

2, 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金

基準額 200 万円/企業/年 金額区分：① 200 万円 ≤ ② 1,000 万円 ≤ ③ 2,000 万円 ≤

参加不可基準：ガイドライン策定委員あるいはその配偶者、1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者が下記のいずれかに該当するとき。

1, 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職としての収入（100 万円以上/企業/年）

2, 株の保有と、その株式からの利益収入（全株式の 5% 以上/企業あるいは 100 万円以上/企業/年）

3, 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料受領（100 万円以上/企業/年）

4, 企業や営利を目的とした団体が提供する寄附講座への所属

ガイドライン策定委員会委員長が満たす必要のある基準

個人および組織 COI のいずれも、金額区分①以下である。

ガイドライン統括委員、策定委員が満たす必要のある基準

個人および組織 COI のいずれも、金額区分②以下である。ただし金額区分②を有する者が、ガイドライン策定委員の半数を超えないようにする。

COI 一覧

浅野善英（ガイドライン策定委員）：経済的 COI アッヴィ合同会社（区分②以下）、エーザイ株式会社（区分②以下）、協和キリン株式会社（区分②以下）、サノフィ（区分②以下）、サンファーマ株式会社（区分②以下）、田辺三菱製薬株式会社（区分②以下）、日本新薬株式会社（区分②以下）、マルホ株式会社（区分②以下）、ヤンセンファーマ株式会社（区分②以下）

浅井純（ガイドライン策定委員）：経済的 COI サンファーマ株式会社（区分②以下）、マルホ株式会社（区分②以下）

小川陽一（ガイドライン策定委員）：経済的 COI アッヴィ合同会社（区分②以下）、サノフィ（区分②以下）

下)、ヤンセンファーマ株式会社(区分②以下)

小池雄太(ガイドライン策定委員):経済的COI
アヅヴィ合同会社(区分②以下),日本イーライリリー
株式会社(区分②以下),マルホ株式会社(区分②以
下)

壽順久(ガイドライン策定委員):経済的COI サ
ンファーマ株式会社(区分②以下),マルホ株式会社
(区分②以下)

藤本徳毅(ガイドライン策定委員):経済的COI サ
ンファーマ株式会社(区分②以下)

宮城拓也(ガイドライン策定委員):経済的COI
アヅヴィ(区分②以下),エーザイ株式会社(区分②以
下),協和キリン株式会社(区分②以下),サンファーマ
株式会社(区分②以下),日本イーライリリー株式会

社(区分②以下),マルホ株式会社(区分②以下),ヤ
ンセンファーマ株式会社(区分②以下)

山口由衣(ガイドライン策定委員):経済的COI
アヅヴィ合同会社(区分②以下),協和キリン株式会
社(区分②以下),サノフィ(区分②以下),サンファーマ
株式会社(区分②以下),マルホ株式会社(区分②以
下),ユーシービージャパン株式会社(区分②以下)

長谷川稔(ガイドライン統括委員),経済的COI 小
野薬品工業株式会社(区分②以下),マルホ株式会社
(区分②以下)

藤本 学(ガイドライン統括委員),経済的COI マ
ルホ株式会社(区分②以下),ヤンセンファーマ株式会
社(区分②以下)