

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2014年8月28日放送

「第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会②シンポジウム2

皮膚科医による膠原病診療：オーバービュー」

福井大学 皮膚科
教授 長谷川 稔

はじめに

膠原病は、結合組織と血管に病変を生じ、自己抗体産生を伴う多臓器性の慢性難治性疾患です。これには、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症(強皮症)、皮膚筋炎・多発性筋炎、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、混合性結合組織病などが含まれます。

大規模な疫学調査¹⁾からは、SLEを発症した症例はまず抗核抗体が陽性となりますが、その時点ではSLEに特異的な抗体は検出されません。しかし、その後、SLEに特異的な抗体が出現すると、間もなく症状が出現するとのデータが得られています。すなわち、自己抗体は必ず関連した症状に先行して認められ、診断に大変有用です。

また、近年膠原病の世界的な分類基準が見直されてきていますが、新しい分類基準では皮膚症状に関する項目が増えたり、皮膚症状のより詳細な記載がみられます。このことは、外から見える皮膚症状がいかに診断に重要であるかを示しています。本日は、SLE、強皮症、皮膚筋炎について、皮膚症状と自己抗体を中心にお話いたします。

SLE

SLEの皮膚症状は、紫外線や寒冷刺激(体温の低下)と関連して生じると考えられます。最も特徴的な皮膚症状は、両頬に左右対称性にみ



図1: SLEにみられる頬部紅斑

られる紅斑、すなわち頬部紅斑です。頬部紅斑は、急性皮膚ループスの代表的なもので、病勢の強い時期のみに認められます(図 1)。SLE のもうひとつの特異的な皮疹は、円盤状ループスエリテマトーデス (DLE) です(図 2)。こちらは、病気の活動性と相関しない慢性皮膚ループスの代表的なものです。また、皮下脂肪織を中心に炎症を生じる深在性ループスエリテマトーデスや冬季に耳や手足に出現する凍瘡様紅斑も慢性皮膚ループスです。他にも、SLE で

は、口腔内潰瘍、びまん性脱毛、光線過敏、手掌や爪囲の紅斑、網状皮斑、皮膚の石灰沈着などがみられます。SLE の皮膚症状が疑われる場合は、生検皮膚組織を用いて蛍光抗体直接法を行うと、特に急性皮膚ループスではほとんどの症例に基底層への IgG や C3 の沈着がみられます。

SLE では 95%以上の症例で抗核抗体が陽性になります。抗 U1 RNP 抗体は高率にみられますが、これは SLE、筋炎、混合性結合組織病などでも認められます。一方で、抗 Sm 抗体、抗二本鎖 DNA 抗体、抗リボゾーム P 抗体は SLE に特異的です。抗 Sm 抗体は重症例に認められ、抗リボゾーム P 抗体は精神症状などを呈する頻度が高いとされています。また、抗二本鎖 DNA 抗体の抗体価は、病勢とある程度相関します。抗リン脂質抗体が陽性の症例では、血栓症に注意が必要です。

全身性強皮症 (強皮症)

強皮症では、血管内皮障害とその修復機転の異常によって血管病変、引き続いて線維化が生じると考えられています。実際に、寒冷刺激で指が一時的に蒼白になるレイノー現象を初発症状とします。その後、やはり末梢循環障害が最も強い手指などの末端から皮膚硬化が出現しますが、そのまま肘や膝より遠位に皮膚硬化の範囲がとどまる症例群 (limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc, 図 3) と、皮膚硬化が上腕、大腿、体幹など近位にも拡大する症例群 (diffuse cutaneous systemic



図2: SLEにみられる円盤状ループスエリテマトーデス



図3: a) lcSScにみられる手指の浮腫性硬化
b) dcSScにみられる体幹の皮膚硬化



図4: 指尖部の陥凹性癬痕

sclerosis, dcSSc, 図 4)に分類されます。

皮膚硬化の有無は両手の親指で皮膚を挟み込んだ場合に、皮膚が厚い(浮腫性硬化ないし軽度の硬化)あるいは皮膚が硬くて持ち上がらない(強い硬化)などから判断します。皮膚硬化の重症度の指標としては、**modified Rodnan total skin thickness score (MRSS)**が使用され、51 点満点で点数が高いほど重症です²⁾。皮膚硬化の判断が臨床的に難しい場合は皮膚生検を施行し、膠原線維の等質膨化がみられるかどうかを確認します。lcSSc では、長年にわたって皮膚硬化が進行しないことが多いですが、dcSSc では発症5年以内の早期に皮膚硬化が急速に進行し、その後は緩徐に軽快する傾向があります。

血管病変による皮膚症状として、指尖部の陥凹性癬痕(図 5)があり、強皮症にかなり特徴的です。さらに末梢循環障害が強い場合には、指尖潰瘍や壊疽を呈してきます。また、顔面や手などの末端に、毛細血管拡張がしばしばみられるのも、SSc にかなり特異的です。爪かく部の出血点は、強皮症と皮膚筋炎に特徴的な所見です。他には皮内や皮下の石灰沈着がみられることも珍しくありません。

強皮症の8割以上に、強皮症と関連した自己抗体がみられます。抗セントロメア抗体陽性例は通常 lcSSc で、内臓病変も軽症ですが、一部の症例で肺動脈性肺高血圧症がみられます。抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例の7割くらいは dcSSc で、内臓病変も重症なことが多いです。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の測定は2010年に保険収載されました。陽性例は日本人強皮症の6%程度ですが、ほとんどが dcSSc に進行し、腎クリーゼの頻度が高いので注意すべきです。

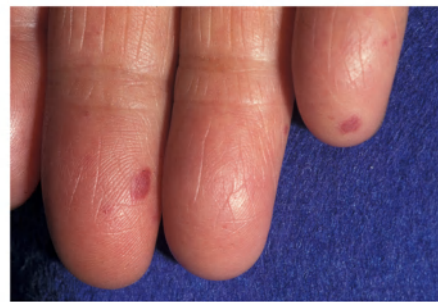


図5:毛細血管拡張

皮膚筋炎

皮膚筋炎は、皮膚と筋肉の炎症病変を主体とする膠原病です。皮膚筋炎の特異的な皮疹として両上眼瞼の浮腫と紅斑であるヘリオトロープ疹があります(図 6)。また、もうひとつの特徴的な皮膚症状であるゴットロン徴候/丘疹は、手指などの関節背面にみられる紅斑や丘疹です(図 7)。

特異的ではないが、皮膚筋炎によくみられる皮膚症状として、顔面の脂漏性皮膚炎様の紅斑、SLE の頬部紅斑に似た両頬の紅斑、耳



図6:ヘリオトロープ疹

介や側頸部の紅斑、鞭打ち様紅斑(体幹などにみられる痒みの強い鞭で打ったような線状の紅斑)、浮腫性紅斑などがあります。他には、潰瘍、脂肪織炎、石灰化などがみられる症例もあります。爪かく部の出血点も、強皮症と同様に高頻度に見られます(図 8)。皮膚筋炎に特異的といえる病理所見はないですが、典型例では表皮基底層に液状変性、真皮上層の拡張した血管周囲に軽度の炎症性細胞浸潤がみられます。また、真皮の特に上層にムチンの沈着がみられることが多いです。

皮膚筋炎の約 3/4 の症例では何らかの筋炎関連自己抗体が検出されることがわかってきました。これまでは、抗 Jo-1 抗体のみが保険収載されていましたが、2014年に入って抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体という 5 つの抗 ARS 抗体を一括して測定する抗 ARS 抗体という項目の測定が、皮膚筋炎と多発性筋炎において保険収載されました。抗 ARS 抗体陽性例は間質性肺炎がほぼ必発で、多くの症例で筋炎がみられ、皮膚筋炎の皮膚症状を呈する場合も少なくありません。また、関節炎が本抗体陽性例では高率に見られます。皮膚症状の中では、メカニックハンドという手指の角化を伴う紅斑が、本抗体にかなり特徴的です(図 9)。

また、現時点ではまだ保険収載されていませんが、皮膚筋炎に特異的な抗体として、抗 Mi-2 抗体、抗 TIF-1 抗体、抗 MDA-5 抗体があります。抗 Mi-2 抗体は典型的な皮膚筋炎の皮膚症状や筋症状を呈し、間質性肺炎や内臓悪性腫瘍の合併はみられません。抗 TIF-1 抗体³⁾陽性の場合、高齢者では 70-80%以上に悪性腫瘍の合併がみられます。本抗体陽性例では、紅斑、特に浮腫性紅斑が顕著なのが特徴です。抗 MDA-5 抗体陽性例では、筋炎がないかほとんどみられない症例が多く、急速性進行性間質性肺炎を高率に生じるために予後不良です。この抗体を有する症例では、血管炎によると思われる潰瘍などを呈してくるのが特徴的です。



図7:ゴットロン徴候/丘疹



図8:メカニックハンド



図9:SScや皮膚筋炎にみられる爪かく部出血点

おわりに

強皮症、皮膚筋炎をはじめとする膠原病において、自己抗体はその症状やサブセットと非常に強く関連しており、診断において最も有用なツールであることは間違いありません。しかしながら、皮膚症状で気づく症例が多いこと、自己抗体が陰性の症例やまだ保険収載されていない自己抗体もあることから、皮膚の所見も自己抗体と共に診断に有用です。皮膚症状と自己抗体をよく理解して、膠原病を早期に正確に診断していきましょう。

文献

- 1) Arbuckle MR et al: N Engl J Med. 349:1526-33, 2003
- 2) Clements PJ et al. J Rheumatol. 20:1892-1896, 1993
- 3) Kaji, et al. Rheumatology (Oxford). Rheumatology (Oxford). 46:25-28, 2007