

皮膚科ベストセレクション

皮膚科 膠原病

皮疹から全身を診る

編集●藤本 学 大阪大学

中山書店

序

膠原病の診療はチャレンジングである。編者も膠原病の診療に携わって30年近くになるが、同じ症例は一つとしてなく、いまだに一例一例が新しい挑戦である。うまくいったと思えることもあれば、何らかの後悔が残ることも少なくない。いつかもっとよく分かるようになりたい、もっとうまく治療できるようになりたいと思って続けてきたが、このたび「自分ならこんな教科書が欲しい」と思っていたような書籍を編集する機会をいただいた。

本書の特徴として意識したことの一つは、アトラス的な要素の充実である。「見ただけでさまざまなことが読み取れる」ことは皮膚科の醍醐味であるが、そのためには実例を見て慣れることがもっとも近道だからである。そして、もう一つは、自己抗体を大きく取り上げたことである。古くから膠原病において自己抗体は重要な位置を占めてきたが、近年その臨床的意義はさらに高まってきており、その情報が十分に得られるように配慮した。

膠原病の診療は、一つの診療科で完結することは困難であり、複数科が連携したチーム医療が必要である。とはいえ、膠原病の患者さんは皮膚科で診断されることも多く、皮膚科はしばしば膠原病診療のゲートオープナーの役割をもつことから、皮膚科領域のみならず広い範囲について理解しておく必要がある。

本書は、皮膚科の先生方のほか、膠原病内科、呼吸器内科、循環器内科、小児科、神経内科、産婦人科、眼科、形成外科、リハビリテーション科などさまざまな診療科の第一人者の先生方にご執筆いただくことができ、皮膚科医として膠原病について知っておくべき実際的な知識を一冊に凝縮することができた。一方、皮膚病変についても一般的な教科書よりもはるかに深い内容を扱っており、研修医や他科の先生方にも膠原病の皮膚病変を百科事典的にお役立ていただけるものと考えている。さらに、膠原病の病態解明の研究でブレイクスルーを迎えている分野の最新情報について、基礎・臨床のエキスパートの先生方からご執筆を賜った。

ご多忙のなか、ご執筆をご快諾くださった執筆者の先生方に心から感謝を申し上げますとともに、本書が諸先生方の膠原病の实地診療と、何よりも患者さんの予後の改善に役立てば幸甚である。

2021年4月

大阪大学教授 藤本 学

目次

1章 臨床の総論

- | | | |
|--|-----------|----|
| 1. 膠原病を疑う皮膚症状 | 長谷川 稔 | 2 |
| 2. 膠原病にみられる口腔粘膜病変 | 衛藤 光 | 7 |
| 3. 抗核抗体の知識 | 三森経世 | 10 |
| 4. 膠原病と間質性肺疾患 | 坂東政司 | 14 |
| 5. 関節炎，関節痛のみかた | 金子祐子 | 21 |
| 6. 膠原病と悪性腫瘍 | 脇谷理沙，土橋浩章 | 24 |
| Column Paraneoplastic acral vascular syndrome | 藤本 学 | 29 |
| 7. 膠原病治療に用いられる薬剤 | 川畑仁人 | 30 |
| Column アザチオプリンの <i>NUDT15</i> 遺伝子多型の検査 | 角田洋一 | 37 |
| 8. 感染症のモニタリング | 神田浩子 | 38 |
| 9. 妊娠時の注意 | 金子佳代子 | 42 |
| 10. 限局性強皮症や深在性エリテマトーデスに対する形成外科的治療 | 小室明人 | 47 |

2章 エリテマトーデス

● 総論

- | | | |
|-----------------------------------|-----------|----|
| 1. 全身性エリテマトーデス（SLE）のアウトライン | 河野通仁，渥美達也 | 54 |
| 2. エリテマトーデスにおける皮膚エリテマトーデスの位置づけと分類 | 土田哲也 | 60 |

● 皮疹の理解

- | | | |
|-------------------------|------|----|
| 3. 皮膚エリテマトーデスのアウトライン | 石黒直子 | 63 |
| 4. 急性型皮疹 | 小寺雅也 | 68 |
| Column 頬部皮疹とその鑑別 | 小寺雅也 | 72 |

5. 慢性型皮疹と円板状エリテマトーデス	新井 達	73
Column 円板状エリテマトーデスと悪性腫瘍	石塚洋典	77
Column 線状皮膚エリテマトーデス	竹中祐子	78
6. 深在性エリテマトーデス	新井 達	79
7. 肥厚性エリテマトーデス (疣贅状)	中野敏明	82
8. 凍瘡状エリテマトーデス	中野敏明	84
9. 亜急性型皮疹	藤本徳毅	86
Column 家族性凍瘡状狼瘡	杉浦一充	89
Column 亜急性皮膚エリテマトーデスと Sjögren 症候群の環状紅斑	藤本徳毅	89
10. 新生児エリテマトーデス	玉城善史郎	90
11. 結節性皮膚ループスムチン沈着症	林 美沙	92
12. エリテマトーデスにおける光線過敏症の機序と診断	森脇真一	96
13. Lupus erythematosus tumidus	尾山徳孝	98
14. 水疱性エリテマトーデス	古賀浩嗣	100
15. 薬剤誘発性エリテマトーデス	松尾佳美	102
Column Lupus erythematosus/Lichen planus overlap syndrome (LE/LP overlap syndrome)	加来 洋	106
16. エリテマトーデスと脱毛	伊藤泰介	108
17. エリテマトーデスにおける血管炎—蕁麻疹様血管炎も含めて	川上民裕	113
18. エリテマトーデスの病理組織学的所見	池田高治	117
● 自己抗体		
19. 抗 DNA 抗体と抗 Sm 抗体	天野浩文	121
20. 抗リボソーム P 抗体	川澄日出長	125
● 治療・リハビリテーション		
21. SLE の全身病変のマネジメント①腎臓	中川詩織, 和田隆志	128
22. SLE の全身病変のマネジメント②腎臓以外	森信暁雄	134
23. 皮膚エリテマトーデスの治療	谷川瑛子	139

3章

全身性強皮症

● 総論

1. 全身性強皮症のアウトライン 山崎宜興, 桑名正隆 144

● 皮疹の理解

2. 皮膚硬化 茂木精一郎 150
Column 皮膚硬化を呈する鑑別疾患 茂木精一郎 153
3. 皮膚硬化以外の皮膚症状 藤本 学 154
4. 全身性強皮症の病理組織学的所見 深澤毅倫 158

● 自己抗体

5. 全身性強皮症の自己抗体 藤本 学 160
6. 抗 Topo I 抗体 (抗トポイソメラーゼ抗体) 松下貴史 162
Column 抗セントリオール抗体 藤本 学 164
7. 抗セントロメア抗体 松下貴史 165
8. 抗 RNA ポリメラーゼ抗体 濱口儒人 167
9. 抗核小体抗体 濱口儒人 170

● 治療・リハビリテーション

10. 皮膚硬化に対する治療 吉崎 歩 172
11. 難治性潰瘍・壊疽とその治療 関口明子 176
Column 下肢壊疽と抗セントロメア抗体 白記達也 179
12. 間質性肺疾患の診断と治療 川口鎮司 182
13. 肺高血圧症の診断と治療 波多野 将 186
14. 腎クリーゼの診断と治療 白井悠一郎 191
15. 消化管病変の診断と治療 嶋 良仁 194
Column B 細胞異常と B 細胞標的療法 佐藤伸一 198
Column 造血幹細胞移植による強皮症治療 三苫弘喜, 新納宏昭 199
16. 強皮症のリハビリテーション 麦井直樹 201
Column 全身性強皮症と原発性胆汁性胆管炎の合併 藤本 学 204

● 特殊な全身性強皮症

17. Generalized morphea-like scleroderma (GM-like SSc) 関口明子 205
Column 全身性強皮症に伴う morphea 様皮疹 玉城善史郎 208

18. Systemic sclerosis sine scleroderma	梶原一亨, 青井 淳	210
19. 薬剤性, 職業性や環境因子による強皮症	築場広一	212

4 章 限局性強皮症

● 総論

1. 限局性強皮症の病型分類と臨床症状	浅野善英	216
2. 限局性強皮症の免疫学的異常	牧野貴充	223
3. 限局性強皮症の病理組織学的所見	深澤毅倫	226
4. 限局性強皮症における皮膚症状以外の症状	牧野貴充	228
5. 限局性強皮症に対する治療	吉崎 歩	231
Column Congenital morphea	三浦俊介	235

● 類縁疾患

6. Atrophoderma of Pasini and Pierini (Pasini-Pierini 型進行性特発性皮膚萎縮症)	内田沙織, 尾山徳孝	236
7. Linear atrophoderma of Moulin (Moulin 型線状皮膚萎縮症)	牧野輝彦	239
8. 進行性顔面片側萎縮症	白石 研	241
9. 好酸球性筋膜炎	神人正寿	244
Column 好酸球性筋膜炎と悪性腫瘍	寺木祐一	248
10. 硬化性苔癬	長谷川 稔	249
Column 硬化性苔癬と悪性腫瘍	石塚洋典	252

5 章 皮膚筋炎

● 総論

1. 筋炎の概念とその分類	上阪 等	254
2. 皮膚筋炎のアウトライン	室 慶直	260

● 皮疹の理解

3. 皮膚症状	山口由衣	265
---------	------	-----

Column ヘリオトロープ疹とその鑑別	山口由衣	271
Column 皮膚筋炎に伴う脂肪織炎	白石 研	272
Column Wong-type dermatomyositis	山本俊幸	273
4. 皮膚筋炎の病理組織学的所見	沖山奈緒子	274
●筋病変・合併症・特殊型		
5. 筋病変の評価	富満弘之	277
6. 筋炎の筋病理	井上道雄, 西野一三	281
7. 嚥下障害	山本敏之	285
8. 悪性腫瘍	山口由衣	288
9. 間質性肺疾患	五野貴久	292
10. 若年性皮膚筋炎	小林一郎	296
11. 薬剤による筋炎	鈴木重明	300
●自己抗体		
12. 皮膚筋炎の自己抗体	藤本 学	302
13. 抗 ARS 抗体と抗 ARS 抗体症候群	中嶋 蘭	305
14. 抗 MDA5 抗体	細野祐司	310
15. 抗 TIF1 抗体	壽 順久	316
Column 抗 TIF1 β 抗体	外村香子, 植田郁子	320
16. 抗 Mi-2 抗体	植田郁子	322
17. 抗 NXP2 抗体	市村裕輝	326
18. 抗 SAE 抗体	井上紗恵	328
●治療・リハビリテーション		
19. 皮膚筋炎の治療：全身のマネジメント	五野貴久	331
20. 皮膚筋炎の治療：皮膚のマネジメント	沖山奈緒子	336
21. 筋炎のリハビリテーション	麦井直樹	340

6 章

混合性結合組織病(MCTD)/オーバーラップ症候群

1. 混合性結合組織病/オーバーラップ症候群のアウトライン	安岡秀剛	346
2. 抗 U1 RNP 抗体	天野浩文	351
3. 混合性結合組織病の治療	安岡秀剛	354

7章 Sjögren 症候群

- | | | |
|------------------------------|------------|-----|
| 1. Sjögren 症候群のアウトライン | 室田浩之 | 358 |
| 2. 皮膚症状 | 濱崎洋一郎 | 365 |
| Column 環状紅斑の鑑別 | 濱崎洋一郎 | 371 |
| 3. 皮膚以外の症状 | 坪井洋人, 松本 功 | 373 |
| 4. 抗 Ro/SS-A 抗体と抗 La/SS-B 抗体 | 坪井洋人, 松本 功 | 378 |
| 5. 皮膚病理組織学的所見 | 福島英彦, 岩田洋平 | 383 |
| 6. Sjögren 症候群の治療 | 福島英彦, 岩田洋平 | 387 |

8章 関節リウマチ

- | | | |
|------------------|------------|-----|
| 1. 関節リウマチに伴う皮膚症状 | 小川陽一, 中込大樹 | 392 |
| 2. 関節リウマチの皮膚潰瘍 | 壽 順久 | 396 |

9章 その他

- | | | |
|------------------------------------|-------|-----|
| 1. 抗リン脂質抗体症候群（全身） | 奥 健志 | 402 |
| 2. 抗リン脂質抗体症候群の皮膚症状 | 宇都宮 慧 | 410 |
| 3. 成人 Still 病 | 調 裕次 | 414 |
| 4. Behçet 病（全身） | 岳野光洋 | 418 |
| Column 自己免疫疾患とぶどう膜炎 | 蕪城俊克 | 424 |
| 5. Behçet 病, Sweet 病, 好中球性皮膚症の皮膚症状 | 樋口哲也 | 425 |
| 6. 再発性多発軟骨炎 | 宮城拓也 | 429 |
| 7. サルコイドーシス | 植田郁子 | 433 |

8. IgG4 関連疾患（全身）	川野充弘	440
9. IgG4 関連疾患（皮膚）	藤山俊晴	444
10. 菊池病（組織球性壊死性リンパ節炎）	岸部麻里	447
11. 自己炎症性疾患	金澤伸雄	450

10 章 病態メカニズムの最前線

1. HLA と自己免疫疾患	荒瀬規子, 荒瀬 尚	458
Column HLA について	荒瀬規子, 荒瀬 尚	459
2. HLA 以外の遺伝因子	高地雄太	466
3. 樹状細胞とⅠ型インターフェロンの自己免疫疾患における役割	高松漂太	470
4. 核酸とその受容体を介した自己免疫機序	福井竜太郎	477
5. 制御性 T 細胞と膠原病	山崎小百合, 森田明理	484
6. B 細胞・抗体と膠原病	新納宏昭	490
7. 線維化にかかわるマクロファージと非免疫系のクロストーク	佐藤 荘	496
8. 腸内細菌叢	松井 聖	500
索引		506

皮膚硬化以外の皮膚症状



■ Raynaud 現象

Raynaud 現象 (①) は、主に寒冷刺激によって発作性に誘発される指趾の虚血による色調の変化である。精神的な緊張などによっても出現することがある。典型的には、白→紫→赤の3相性の変化を呈する。全身性強皮症に特異的な所見ではないが、本症の90%以上にみられ、本症で Raynaud 現象を欠くことは少ない。

■ 爪上皮出血点, 爪郭部毛細血管異常

手指の爪上皮が延長し、爪上皮内に黒色の点状や線状の出血点が肉眼で観察できる (②)。限局皮膚硬化型 (lcSSc) や早期例に多く、進行例で

はむしろみられないことも多い。ダーモスコピーでは爪郭部の毛細血管ループの拡張、蛇行、不均一化がみられ (③)、長期経過例では破壊・消失が起きる。爪郭部の出血点や毛細血管異常は、全身性強皮症に特異的ではなく、皮膚筋炎や Sjögren 症候群にもみられる。

■ 毛細血管拡張

顔面、口腔粘膜、前胸部、前腕、手掌・手指などにみられる。大きく2つのタイプに分類でき、抗セントロメア抗体陽性の lcSSc を中心にみられる遺伝性毛細血管拡張症 (Rendu-Osler-Weber 病) に類似したタイプ (ROW 病型) と抗トポイソメラーゼ I (Topo I) 抗体陽性のびまん皮膚硬



① Raynaud 現象



② 爪上皮出血点



③ 爪郭部の毛細血管

化型 (dcSSc) を中心にみられる斑状～クモ状血管腫型がある。

ROW 病型は、鮮紅色あるいは深紅色の境界明瞭な毛細血管拡張が、手掌・手指や口腔粘膜（口唇、舌）に病初期から出現する (4, 5)。

斑状～クモ状血管腫型は、境界がやや不明瞭な淡紅色斑で、長期経過例の顔面、手掌（とくに小指球）、頸部から前胸部に好発する (6, 7)。頸部から胸部ではクモ状血管腫状に樹枝状を呈することが多い (8)。



4 深紅色を示す毛細血管拡張 (ROW 病型)



5 口唇にみられる毛細血管拡張 (ROW 病型)



7 境界がやや不明瞭な淡紅色斑 (斑状～クモ状血管腫型)



6 小指球部の淡紅色斑 (斑状～クモ状血管腫型)



8 樹枝状を示す毛細血管拡張 (斑状～クモ状血管腫型)

■ 指尖部陥凹性癬痕

指尖部の不整形，虫食い状の陥凹した癬痕であり（9），明らかな潰瘍の先行もなく生じることが多い．手指の側面にみられることもある．

■ 皮膚潰瘍・壊疽

抗 Topo I 抗体陽性例や抗セントロメア抗体陽性例に多く，指尖（10）や，時に足趾に皮膚潰瘍を生じる．皮膚硬化が強屈曲拘縮を生じた例で

は関節背面も好発部位である（11）．

ほかに，踵部，内果・外果，肘頭などにも生じやすい．疼痛を伴う．冬期に多いが，年間を通じて出現あるいは持続することもある．

指趾，とくに足趾に壊疽を生じることがある（12）．初期は持続性のチアノーゼ（13）で，急速に進行する．足趾の壊疽は抗セントロメア抗体陽性例に多い．



9 指尖部陥凹性癬痕



10 指尖の皮膚潰瘍



11 関節背面の皮膚潰瘍



12 足趾の壊疽



13 壊疽に進行する前にみられる持続性のチアノーゼ

抗 Topo I 抗体 (抗トポイソメラーゼ I 抗体)



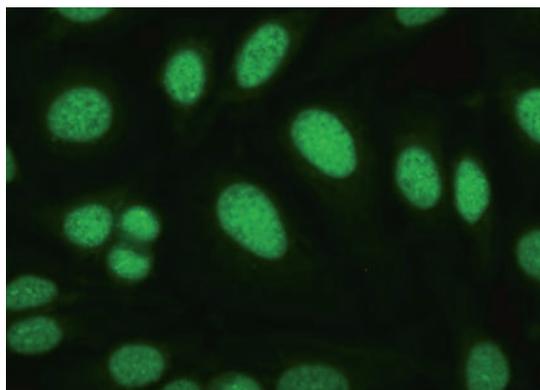
■ 抗 Topo I 抗体とは

抗トポイソメラーゼ I 抗体（同義：抗 Scl-70 抗体）は 1976 年に Tan らによって、びまん皮膚硬化型の全身性強皮症に検出される抗核抗体として抗 Scl-1 抗体の名称で最初に報告された。その後、質量 70kDa に対する抗体であることから抗 Scl-70 抗体とよばれるようになった。その後の解析で真の対応抗原は 100 kDa の DNA トポイソメラーゼ I であることが明らかとなり、国際的には抗トポイソメラーゼ I 抗体（以下、抗 Topo I 抗体）の名称が使用される。本邦では保険収載名が抗 Scl-70 抗体であるため、現在でも抗 Scl-70 抗体の名称が使用されることがある。

DNA トポイソメラーゼ I は二本鎖 DNA を切断し再結合する酵素で核内に存在する。抗 Topo I 抗体の抗核抗体での染色パターンは homogeneous に近い speckled パターンを示す (1)。

■ 抗 Topo I 抗体の臨床的特徴

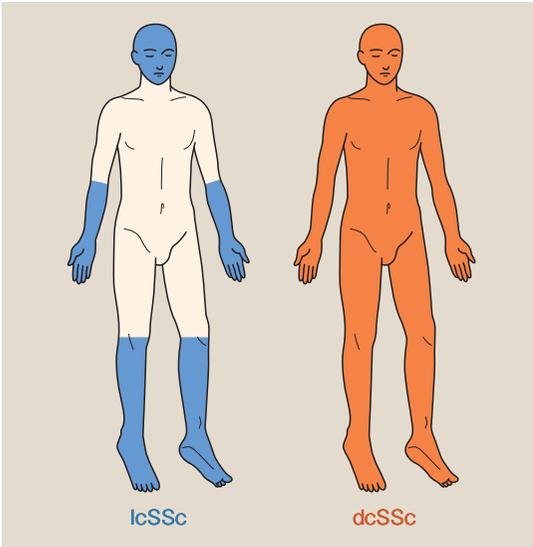
抗 Topo I 抗体は強皮症の約 30% に出現するが、他の膠原病や健常人ではほとんど出現しない。また本抗体は抗セントロメア抗体や抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体などの他の強皮症特異抗体と共存することは非常にまれである。本抗体陽性例の臨床的特徴は dcSSc (2)、間質性肺疾患 (3)、末梢循環障害の 3 点が重要である。本抗体陽性例では、発症後 2~3 年の経過で皮膚硬化が緩徐に広がる例が多く、手指から始まった皮膚硬



① 抗 Topo I 抗体の抗核抗体での染色
染色パターンは homogeneous に近い speckled パターン。

化が肘・膝関節を越えて躯幹にまで及ぶ広範囲な皮膚硬化 (4) が特徴である (約 8 割が dcSSc)。また、間質性肺疾患を約 80% と高率に合併し、5~10 年の経過で約 1/3 が呼吸不全に陥る。さらに、指尖部陥凹性癬痕 (p.4 の 7) などを高率に認め、病初期から手指潰瘍や壊疽 (5) などの重篤な末梢循環障害を高率に伴う。金沢大学皮膚科における強皮症患者の抗体別の生存率の解析では、抗 Topo I 抗体は 10 年生存率が 70% と最も予後の悪い抗体であることが明らかとなっている (6)¹⁾。

治療の考え方として、抗 Topo I 抗体陽性強皮症患者に対する画一的治療法はなく、各臓器病変に応じて適切な治療を組み合わせることが必要である。皮膚硬化に対しては少量ステロイド内服療法、間質性肺疾患に対してはシクロホスファミド



② 全身性強皮症のタイプ

皮膚硬化が肘、膝関節より末梢に局限する症例は限局皮膚硬化型全身性強皮症 (limited cutaneous SSc: lcSSc)、皮膚硬化が肘、膝関節を越えて中枢に及ぶ症例はびまん皮膚硬化型全身性強皮症 (diffuse cutaneous SSc: dcSSc) と分類する。



④ 躯幹に及ぶ皮膚硬化

パルス療法やニンテダニブが有効であり、これらの治療を臓器病変に応じて選択する。近年、各臓器病変に対する治療法の進歩は目覚ましく、QOL や予後が改善してきている。

■ 抗 Topo I 抗体の病態における意味

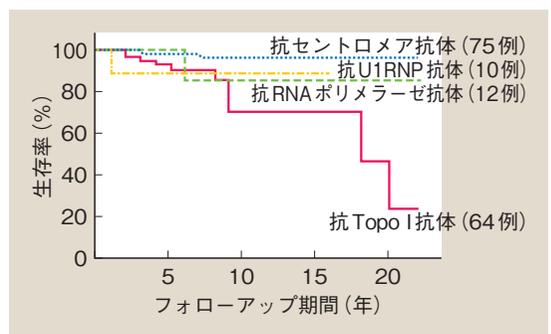
抗 Topo I 抗体の抗体価が病勢を反映していることが報告されている²⁾。初診時に抗体価が高い場



③ 間質性肺疾患の CT 像



⑤ 手指の壊疽



⑥ 全身性強皮症における抗体別の生存率

(Hamaguchi Y, et al. Br J Dermatol 2008¹⁾ より改変)

合 (100 U/mL 以上) は、その後の抗体価の変動と病勢が相関する。また、経過中に抗 Topo I 抗体が陰性化した群では (28 例中 6 例, 21%), 持

続陽性群と比べ予後が良好であることが示されている³⁾。しかしながら抗 Topo I 抗体が強皮症の病態へどのように関与しているかは、いまだ明らかとなっていない。(松下貴史)

文献

- 1) Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese

patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008 ; 158 : 487-95.

- 2) Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, et al. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 ; 40 : 1135-40.
- 3) Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, et al. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1074-84.

Column

抗セントリオール抗体

抗セントリオール抗体とは

抗セントリオール抗体は、中心体（セントリオール）の構成成分に対する自己抗体であり、蛍光抗体法による抗核抗体検査で細胞内に1~2個のdotが染色されるパターン（AC-24）を呈する。対応抗原分子としてpericentrin, ninein, cep250, Mob1, pericentriolar material 1（PCM-1）、 α/γ -enolaseなどが報告されているが¹⁾、詳細には明らかになっていない。

病態への関与

抗セントリオール抗体は1980年代から報告され、限局皮膚硬化型の全身性強皮症、皮膚硬化が軽度で分類基準を満たさないような症例、Raynaud現象のみで皮膚硬化を欠く症例の報告が多い。全身性強皮症における頻度は1%以下ときわめてまれと考えられるが、近年、とくに肺動脈性肺高血圧を高率に合併することが示され²⁾、以後、肺動脈性肺高血圧合併全身性強皮症の報告が目立つ^{3, 4)}。皮膚潰瘍・壊疽も高頻度に生じる。

全身性強皮症やそれに関連した病態のほか、関節リウマチ、全身性エリテマトーデスの報告例もある。膠原病以外では、小児水痘および水痘後小脳失調で検出されるという報告がある。

注意点

本抗体の蛍光抗体法の染色型は特徴的であるが、見逃

される可能性もあることや他の抗核抗体が共存した場合には判定が困難であることに注意する。なお、セントリオール型以外に核内にdot状の染色型を呈する抗核抗体（granular型とよばれることもある）は、0~6個のdotが染色されるfew nuclear dot型（AC-7）の抗p80 coilin抗体、より多数（約20個）のdotが染色されるmultiple nuclear dot型（AC-6）の抗NXP2抗体、抗sp100抗体などがある。（藤本 学）

文献

- 1) Mack GJ, Rees J, Sandblom O, et al. Autoantibodies to a group of centrosomal proteins in human autoimmune sera reactive with the centrosome. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 551-8.
- 2) Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, et al. High incidence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients with anti-centriole autoantibodies. *Mod Rheumatol* 2015 ; 25 : 798-801.
- 3) Ishii Y, Fujii H, Sugimura K, et al. Successful treatment of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis with anticentriole antibody. *Case Rep Rheumatol* 2020 Feb 25 ; 2020 : 1926908.
- 4) Maki H, Kubota K, Hatano M, et al. Characteristics of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis and anticentriole autoantibodies. *Int Heart J* 2020 ; 61 : 413-8.